

Tartu Ülikool
Tervishoiu instituut

**KEHAVÄLISE VILJASTAMISE EBAEDU PÕHJUSED:
SUGUTEEDE PÕLETIKUD, TERVISLIK SEISUND JA
TERVISEKÄITUMINE MÕLEMAL PARTNERIL**

Magistritöö rahvatervishoius

Eleri Lapp

Juhendaja: Reet Mändar, PhD
Tartu Ülikool, mikrobioloogia instituut, dotsent

Tartu 2013

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli tervishoiu ja mikrobioloogia instituudis ning Reproduktiiv-mediitsiini Tehnoloogia Arenduskeskuses.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu kaitsmiskomisjon otsustas 20.05.2013 lubada väitekirj terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Made Laanpere, MD, TÜ Naistekliiniku sünnitusabi ja günekoloogia assistent

Kaitsmine: 11.06.2013

SISUKORD

KASUTATUD LÜHENDID	4
LÜHIKOKKUVÕTE	5
1. SISSEJUHATUS	6
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE.....	7
2.1. Viljatus kui paari probleem	7
2.1.1. Naisepoolsed viljatuse põhjused.....	8
2.1.2. Mehepoolsed viljatuse põhjused.....	11
2.2. Kehaväline viljastamine	14
2.2.1. Kehavälise viljastamise ajalugu.....	14
2.2.2. Kehavälise viljastamise meetodid	15
2.2.3. Kehavälise viljastamise tulemuslikkus.....	16
2.2.4. Kehavälise viljastamise ebaedu põhjused.....	16
3. EESMÄRGID	19
4. MATERJAL JA METOODIKA.....	20
4.1. Valimi moodustamine ja andmete kogumine	20
4.2. Mikroskoopiline analüüs	20
4.3. Andmeanalüüs	21
4.4. Eetika.....	21
5. TULEMUSED	22
5.1. Valimi kirjeldus	22
5.2. IVF-protseduuri tulemuslikkuse seosed erinevate teguritega.....	23
5.2.1. Tervislik seisund ja seos IVF-protseduuri tulemuslikkusega	24
5.2.2. Varasemate raseduste ja IVF-protseduuride seosed käesoleva protseduuri tulemuslikkusega.....	27
5.2.3. Suguteede põletike levimus ja seosed IVF-protseduuri tulemuslikkusega	29
5.2.4. Vanus, kehakaal, tervisekäitumine, töökoha riskitegurid ja nende seosed IVF- protseduuri tulemuslikkusega	31
6. ARUTELU	37
7. JÄRELDUSED	40
8. KASUTATUD KIRJANDUS	41
SUMMARY	45
TÄNUAVALDUS	47
CURRICULUM VITAE	48
LISAD	50
Lisa 1. Uuritava teadliku nõusoleku vorm.....	51
Lisa 2. Küsimustik naispartnerile	52
Lisa 3. Küsimustik meespartnerile	56

KASUTATUD LÜHENDID

ART – assisteeritud reproduktsiooni tehnoloogia (*Assisted reproductive technology*)
AT-zoospermia – astenoteratozoospermia
BV – bakteriaalne vaginoos
CI – usaldusvahemik (*Confidence Interval*)
ET – embrüo(te) siirdamine (*Embryo Transfer*)
FET – külmutatud embrüo(te) siirdamine (*Frozen Embryo Transfer*)
FSH – folliikuleid stimuleeriv hormoon (*Follicle Stimulating Hormone*)
ICSI – seemneraku intratsütoplasmaatiline injektsioon (*Intracytoplasmic Sperm Injection*)
IFN – interferoon (*Interferon*)
IL – interleukiin (*Interleukin*)
IUI – intrauteriinne inseminatsioon (*Intrauterine Insemination*)
IVF – kehaväline viljastamine (*In Vitro Fertilisation*)
KMI – kehamassiindeks
LCS – leukotsütoospermia (*Leukocytospermia*)
LH – luteiniseeriv hormoon (*Luteinizing Hormone*)
n – grupi suurus
NIH – USA riiklik tervishoiuinstituut (*National Institutes of Health*)
NS – Nugent'i skoor
OA-zoospermia – oligoastenoazoospermia
OAT-zoospermia – oligoastenoteratozoospermia
OR – šansisuhe (*Odds Ratio*)
OT-zoospermia – oligoteratozoospermia
p – olulisuse tõenäosus (*p-value*)
PCOS – polütsüstiliste munasarjade sündroom (*Polycystic Ovary Syndrome*)
PID – väikevaagna põletikuline haigus (*Pelvic Inflammatory Disease*)
POF – enneaegne ovariaalne puudulikkus (*Premature Ovarian Failure*)
R – korrelatsioonikordaja
TNF – kasvaja nekroosi faktor (*Tumor Necrosis Factor*)
WBC – vere leukotsüüdid (*White Blood Cells*)
WHO – Maailma Terviseorganisatsioon (*World Health Organization*)

LÜHIKOKKUVÕTE

Käesolevas magistritöös uuriti kehavälise viljastamise ehk IVF-protseduuril (*In Vitro Fertilisation*) osalenud paare ($n = 100$), eesmärgiga kirjeldada paari mõlema partneri tervislikku seisundit, tervisekäitumist, suguteede põletike [bakteriaalne vaginosis (BV) naisel ja põletikuline prostatiit mehel] levimust, varem teostatud IVF-protseduuride ja raseduste esinemist ning hinnata nende seost praeguse IVF-protseduuri tulemuslikkusega. IVF-protseduuri kasutamine on laialt levinud ning alates 90-ndate aastate algusest Eesti elanikkonnale kättesaadav (1), kuid selle tulemuslikkus on suhteliselt madal, ligikaudu 30% (2). Käesolev töö aitab tuvastada eelkõige välditavaid ebaedu põhjusi.

Andmed varem teostatud IVF-protseduuride ja kliiniliste haiguste kohta koguti raviarstidelt ning tervisekäitumise ja eelnevate raseduste info küsimustikuga. Naistel hinnati BV esinemist Nugent'i skoori alusel (3), kasutades tupesekreedist valmistatud äigepreparaati. Põletikulise prostatiidi diagnoosimiseks määrati seemnevedelikus leukotsüütide hulk ehk leukotsütospermia (LCS – *Leukocytospermia*). Andmeanalüüsil erinevate tegurite seost IVF-protseduuri tulemuslikkusega hinnati logistilise regressiooni mudeli abil ja arvutati välja šansisuhted (OR – *Odds Ratio*) koos 95% usaldusvahemikuga (CI – *Confidence Interval*). Olulisuse tõenäosuse (p ; p -value) arvutamiseks kasutati Fisheri täpset testi (*Fisher exact test*) ja Mann-Whitney U-testi ning statistiliselt olulise seose kriteeriumiks oli $p < 0,05$.

Uuritavas valimis õnnestus IVF-protseduur 30,2% paaridest. Antud töö tulemusena selgus, et IVF-protseduuri ebaedu ei ole seotud terviseprobleemide ja tervisekäitumisega, kuid on oluliselt seotud naise vanuse (OR = 0,24; 95% CI 0,09–0,66; $p = 0,003$) ja ülekaalulisusega (OR = 0,08; 95% CI 0,01–0,63; $p = 0,002$). Eelnevalt teostatud IVF-protseduuride arv ei ole seotud iga järgneva protseduuri tulemuslikkusega, kuid on mõjutatud ($p = 0,005$) naise vanusest. Meeste tegurid – varasemad eostamised (OR = 2,87; 95% CI 1,08–7,63; $p = 0,025$) ja laste (sh ühiste laste) olemasolu (OR = 2,93; 95% CI 1,19–7,22; $p = 0,016$) soodustavad IVF-protseduuri õnnestumist. BV levimus on 15,0% ja põletikulise prostatiidi levimus WHO (Maailma Terviseorganisatsioon – *World Health Organization*) standardi järgi [≥ 1 miljoni leukotsüüdi ml sperma kohta (4)] 7,1% ning madalama läviväärtuse ($\geq 0,2$ WBC/ml) korral 38,7%. Suguteede põletik (BV naisel ja põletikuline prostatiit mehel) ei ole seotud IVF-protseduuri tulemuslikkusega.

Kokkuvõtteks võib öelda, et viljatuse ja IVF-protseduuri ebaedu võimalikke põhjusi on mitmeid, mis võivad olla tingitud naise- ja/või mehepoolsetest teguritest.

1. SISSEJUHATUS

Viljatus on laialt levinud rahvatervise probleem, mis hõlmab meditsiinilisi, sotsiaalseid ja demograafilisi aspekte ning mida kogeb umbes 10–15% elanikkonnast (5). Eestis on hinnanguliselt umbes 15–20 000 viljatut paari (6, 7).

Peamised viljatuse põhjused naistel on ovulatoorsed, tuboperitoneaalsed ja uteriinsed häired (8–10) ja meestel kaasasündinud või elu jooksul omandatud haigused ning nendega kaasnevad sperma parameetrite kõrvalekalded (11, 12). Mõlemal sugupoolel esinevad suguteede põletikud on üheks viljatuse põhjustajaks. Naistel on üheks sagedamini esinevaks tupepõletikuks bakteriaalne vaginosis (BV), mida seostatakse raseduse katkemise, enneaegse sünnituse ja seletamatu viljatusega (13, 14). Meesuguteede sümptomaatiliselt kui ka asümptomaatiliselt kulgev prostatiit ehk eesnäärmepõletik on alla 50 aasta vanustel meestel üheks sagedasemaks uroloogiliseks patoloogiaks (15), mida esineb viljatutel meestel kuni 14% sagedamini kui viljakatel meestel (16, 17).

Lastetuse ravis on kasutusel mitmekülgseid meetodeid, kuid paremaid tulemusi saavutatakse kehavälise viljastamise ehk IVF-protseduuri (*In Vitro Fertilisation*) ning selle erimeetodi ICSI (seemneraku intratsütoplasmaatiline injektsioon – *Intracytoplasmic Sperm Injection*) korral (18). Vajadus IVF-protseduuri teostamiseks võib olla tingitud naise ja/või mehe terviseprobleemidest (19). Protseduuri kasutamise tulemusena rasestub keskmiselt 30% naistest (2), madal edukus on tingitud eelkõige naise vanusest, samuti mitmesugustest kliinilistest (20) ja tervisekäitumise teguritest (19, 21, 22). Nii naistel esineva BV kui ka meestel esineva prostatiiti mõju IVF-protseduuri tulemuslikkusele on vähe uuritud ning seni avaldatud andmed on vastuolulised (23–30). Viljatuse ja IVF-protseduuri edukuse puhul on tegemist paari mõlemat osapoolt mõjutava seisundiga, mistõttu mõlema partneri üheaegne uurimine on tunduvalt informatiivsem. Paaride uuringuid on aga organisatoorselt keerukas ja tömahukas teostada ning seetõttu on neid seni vähe läbi viidud.

Eesti kahaneva ja vananeva rahvastiku juures on viljatus oluline probleem ning seoses peremudeli muutumise ja esmasünnitajate pideva vanuse suurenemisega kasvab ka vajadus kunstliku viljastamise järele. Ajast, mil kehavälise viljastamise ravimeetodid on Eesti elanikele kättesaadavad (1), on IVF-protseduuride ja IVF-lastete osakaal pidevalt tõusnud (31). Kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seaduses sätestatud tingimustel teostatud protseduurid hüvitatakse (32), kuid piiratud ressursside tõttu on oluline, et protseduuride õnnestumine oleks senisest tunduvalt kõrgem. Ebaõnnestumiste ja korduvate protseduuride vältimiseks on vajalik välja selgitada eelkõige välditavad/ravitavad põhjused ning tõsta elanikkonna teadlikkust võimalike põhjuste osas.

2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

2.1. Viljatus kui paari probleem

Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO – *World Health Organisation*) poolt määratletud definitsiooni kohaselt on viljatuse puhul tegemist reproduktiivsüsteemi haigusega (18) ning paari viljatuse all mõistetakse olukorda, kus kuni aasta kestnud regulaarse ja kaitsmata suguelu korral naine ei ole rasestunud (33).

Viljatuse levimust on kirjeldatud laias vahemikus ulatudes alates 3,5% kuni 16,7% arenenud riikides ning 6,9–9,3% vähem arenenud riikides (5), hinnanguliselt on üldine levimuse mediaan 9% (10–15%) elanikkonnast (5). Eesti lastetute paaride täpne levimus on teadmata, kuid erinevate hinnangute põhjal on Eesti elanikkonnas umbes 15–20 000 viljatut paari (6, 7). Eesti Naiste Terviseuuringu käigus kogutud andmete kohaselt on seksuaalkogemusega naistest 18%-l, vanuses 18–44 aastat, esinenud elu jooksul viljatust (34). Andmed Eesti meeste viljatuse levimuse kohta on puudulikud, kuid viljatutel meestel esineb sagedamini sugutrakti mõjutavaid haigusi kui tervetel meestel (35).

Demograafiliste ja reproduktiivtervise uuringute (277 uuringut) põhjal on võrreldud viljatuse levimuse muutusi kahe aastakümne jooksul (33). Nendest uuringutest lähtuvalt oli ülemaailmselt 1990. aastal hinnanguliselt 42 miljonit ning 2010. aastal 48,5 miljonit viljatut paari. Hoolimata asjaolust, et lapse saamise probleemiga paaride absoluutarv on 20 aasta jooksul kasvanud eelkõige elanikkonna kasvu tõttu, on siiski maailma eri piirkondades, peamiselt arenenud riikides, viljatuse levimus vähenenud (33). Tegelik levimus võib olla tunduvalt suurem, sest uuringutes kasutatud andmeid saadakse peamiselt viljatuse probleemiga ravivõimalusi otsijate kohta. Samuti võib levimuse vähenemise taga peituda asjaolu, et rahvastiku teadlikkus viljakust ohustavate tegurite osas on tõusnud.

Viljatus võib olla esmane ehk primaarne ja teisene ehk sekundaarne (33). Esmase viljatuse puhul on tegemist olukorraga, kui (rasestumisvastaseid vahendeid kasutamata) naine vaatamata soovile pole kunagi rasestunud ja järglasi saanud (33). Teisese viljatuse määratluse kohaselt ei ole naine rasestunud või sünnitanud eluvõimelist last varasema elussünni järel (33). Primaarset viljatust esines ülemaailmselt aastal 2010 naistel vanuses 20–44 1,9% (1990. aastal 2,0%) ja 10,5% (1990. aastal 10,2%) naistest ei suutnud saada täiendavat elussündi (33).

Viljatuse põhjuseid on mitmesuguseid, mis erinevad sugude lõikes. Nendest enamik ei viiks paari viljatusele, kui see esineks vaid ühel partneril, kuid võib olla oluline tegur kui ka teisel partneril esineb viljakusprobleeme (6). Paari viljatus on tingitud ligi pooltel juhtudel

naisepoolsetest põhjustest, mehepoolne tegur esineb hinnanguliselt 25–35% juhtudest ning ligikaudu 35% juhtudest võivad põhjused olla mõlemapoolsed (8–10). Tänapäeva meditsiini võimalused on oluliselt paranenud, kuid siiski jäävad paljudel juhtudel viljatuse põhjused ebaselgeteks. Idiopaatilise ehk seletamatu viljatuse osakaal paari viljatuse põhjustest on keskmiselt 30% (36), mille võimalike põhjustena on kirjeldatud endokriinseid ja immunoloogilisi häireid ning geneetilisi, füsioloogilisi kui ka eluviiside tegureid (36).

2.1.1. Naisepoolsed viljatuse põhjused

Peamised viljatuse põhjused naistel on ovulatoorsed häired, tuboperitoneaalsed (munajuhade puudumine, sulgus või muud anomaaliad ja endometrioos), uteriinsed kõrvalekalded ning autoimmuunsed ja geneetilised põhjused (8–10, 37). Naistel on ligi 20% juhtudest tegemist muude või idiopaatiliste viljatusega (8, 10).

Suguteede põletikud

Tubaarne viljatus, emakaväline rasedus ja kroonilised vaagnavalud on väikevaagna põletiku (PID – *Pelvic Inflammatory Disease*) tagajärgedeks. Enamasti on PID seksuaalsel teel levivate haiguste üheks tüsistuseks. Põletik tekib, kui mikroobid tupest ja emakakaelast mööda limaskesti liiguvad ülemistesse suguteedesse ning korduv põletikuline protsess võib viia munajuhade läbitavuse vähenemise ja sulguseni (10, 38, 39).

Sagedasemad sugulisel teel levivad haigused on *Chlamydia trachomatis*'e ja *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud infektsioonid, mis on 25–50% väikevaagna põletiku tekitajateks (10, 37, 38). PID põhjustajateks võivad olla ka müko- ja ureaplasmad, mitmed teised bakterid ja bakteriaalse vaginooosiga (BV) seotud mikroobid (38).

Trichomonas vaginalis on vaginaalne seksuaalsel teel ülekantav parasiit, mis levib enamjaolt naistel, kuid võib tingitud olla meeste asümptomaatilisest kandlusest. Kuigi viljatutel naistel esineb teda sagedamini, kui viljakatel naistel, ei peeta *T. vaginalis*'e põhjustatud põletikku viljatuse otseseks põhjustajaks. Samas ta soodustab bakterite kasvu ja tema esinemisega võib kaasneda BV sarnane floora (38).

Seksuaalselt aktiivsetel naistel on **bakteriaalne vaginooos (BV)** üheks sagedasemaks ja korduma kippuvaks tupepõletikuks. Üldine BV levimus on umbes 10–30%, kuid on erinevates elanikkonna gruppides erinev, esinedes kõige enam suguhaiguste kliiniku patsientidel (13, 14). BV korral on tupe mikroökoloogiline tasakaal häiritud ja mikroobide üldhulk on tunduvalt suurenenud. Vähenenud on laktobatsillide hulk, mis domineerivad normaalses tupe mikroflooras, selle asemel domineerivad gram-variaabel mikroaerofiilne

bakter *Gardnerella vaginalis* ja mitmed anaeroobsed bakterid, nagu *Atopobium vaginae*, *Bacteroides*, *Mobiluncus*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, ja *Peptostreptococcus* spp. (liigid – *species*) ning sageli ka *Mycoplasma hominis* (13, 40). Iseloomulikeks tunnusteks on suurenenud tupesekreedi pH (pH>4,5), hallikas vesine voolus ja kalalõhn. Mikroskoopilisel uurimisel leitakse BV korral tupesekreedis nn võtmerakke (*clue cells*), mis on tihedalt bakteritega kaetud epiteelirakud (13, 40). Põletikurakud tupesekreedis puuduvad, kuid emakakaela sekreedist leitakse kõrgenenud proinflammatoorsete tsütokiinide (TNF-alfa, IFN-gamma, IL-1, IL-8) väärtusi, mis häirivad viljastumist (40, 41). BV esinemine suurendab ka seksuaalsel teel levivate haiguste vastuvõtlikkust, nagu *C. trachomatis* ja *N. gonorrhoeae*, herpes- ja papilloomiviirus ning HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus – *Human immunodeficiency virus*). Samuti on BV seotud PID-i, raseduse katkemiste ja enneaegse sünnitusega (13). Haiguse täpset etioloogiat veel ei teata ning tõenäoliselt ka BV ja viljatuse vahelisi seoseid endiselt alahinnatakse. Siiski esineb seda rohkem viljatutel naistel ning BV seostatakse tubaarse, ovulatoorse ning seletamatu viljatusega (37,4%) (10, 14). Samuti on teda leitud sagedamini (60,1%) polütsüstiliste munasarjadega (PCOS – *Polycystic Ovary Syndrome*) naistel (10, 14).

Teised põhjused

Endokriinseid häireid esineb viljatutel naistel 10–20% (39). Oluline koht on hüpotaalamuse-hüpofüüsi-ovariaalse süsteemi regulatsioonil ning häired hormonaalses tasakaalus võivad põhjustada anovulatoorseid menstruaaltsükleid (39). Suurenenud folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH – *Follicle Stimulating Hormone*) ja luteiniseeriva hormooni (LH – *Luteinizing Hormone*) tase on iseloomulik hüpergonadotroopse hüpogonadismile, mille peamine põhjus on POF (*Premature Ovarian Failure*) ehk enneaegne ovariaalne puudulikkus, millega kaasneb sekundaarne amenorröa (menstruaalse funktsiooni kadumine). POF-i korral lõpeb normaalne munasarjade funktsioon alla 40 aasta vanustel naistel ja seda esineb 1–2% (9, 37, 39). Vähenenud FSH ja LH sekretsiooni korral on tegemist hüpogonadotroopse hüpogonadismiga, mille põhjuseid võib olla mitmeid, kuid levinum on suur kaalulangus (umbes 10% kehakaalust) (39). Hüperprolaktineemia on seotud vähenenud gonadotropiini sekretsiooniga ja seega anovulatsiooniga (9, 37, 39).

Endokriinsete häiretega viljatutest naistest umbes pooltel esineb normogonadotroopset anovulatsiooni, mis hõlmab polütsüstiliste munasarjade sündroomi (PCOS). PCOS on kompleksne endokriinne häire, mida iseloomustavad polütsüstilised munasarjad, anovulatsioon, insuliiniresistentsus, hüperandrogenism ning kaasneda võivad rasvumine ja akne.

PCOS mõjutab 4–10% reproduktiivses eas naisi ning see on kõige levinum munasarjadest tingitud viljatuse põhjus (9, 37, 39).

Kilpnäärme talitluse häired (eeskätt hüpotüreos) on seotud mitmete hormonaalsete muutustega, kahjustades reproduktiivset funktsiooni ja põhjustades menstruaaltsükli häireid. Kilpnäärme autoantikehade esinemine on seotud korduvate raseduse katkemiste, POF-i ja kehavälise viljastamise ebaõnnestumistega (9, 37).

Autoimmuunseid mehhanisme ja erinevate autoantikehade suurenenud produktisooni seostatakse paljude viljatust põhjustavate haigustega. Viljatutel naistel on leitud suurenenud antifosfolipiidide (APA – *Anti-phospholipid antibodies*), tuuma (ANA – *Anti-nuclear antibodies*), silelihaskoe (SMA – *Smooth muscle antibodies*), ovaariumi (AOA – *Anti-ovarian antibodies*), endomeetriumi (AEA – *Anti-endometrial antibodies*), spermatosoidide (ASA – *Anti-sperm antibodies*) ja kilpnäärme (TPO – *Antithyroid peroxidase antibodies*, TMA – *Thyroid microsomal antibodies*) vastaste antikehade esinemist (6). Samuti idiopaatilise viljatuse taga võivad peituda immuunmehhanismid (6).

Kromosomaalsed anomaaliad on olulisemad geneetilised naisepoolse viljatuse põhjused, näiteks Swyeri, Kallmann'i, fragiilse X sündroomid. Turneri sündroomiga naistest on enamik (95–98%) viljatud, peamiselt sugunäärmete arenguhäirete tõttu (39).

Emaka anatoomilisi kõrvalekaldeid esineb alla 5%, viljatuse seisukohalt on olulisemad submukoossed müoomid ja emakasisesed liited, mis võivad häirida loote implantatsiooni, suurendada raseduse katkemise teket ja tüsistusi ning põhjustada enneaegsust (39).

Endometrioos on haigus, mille korral endomeetriumi sarnane kude paikneb ja toimib väljaspool emakat, põhjustades kroonilisi ja põletikulisi reaktsioone (42). Peamisteks sümptomiteks on düsmenorröa (valulik menstruatsioon), düsparenuuria (valulik seksuaalvahekord), düsuuria (valulik urineerimine) ja viljatus (42). Haiguse etioloogia võib tingitud olla geneetilistest ja immunoloogilistest teguritest. Endometrioosiga naistel on häiritud loote implantatsioon ja on suurem oht raseduse katkemiseks (6, 37). Reproduktiivses eas naiste hulgas on endometrioosi levimus umbes 6–10%, sealhulgas 35–50% viljatutel naistel (42).

Seletamatu viljatuse põhjuseks võib olla vanusega kaasnev vähenenud munasarjade varu ja kvaliteet, mida esineb järjest noorematel, olles mõjutatud keskkonna (nii õhu saastatus, kiiritus kui ka stress) ja eluviiside teguritest (21, 22). Inimese kehakaal on seotud toitumise ja eluviisidega ning alakaal, ülekaal ja rasvumine võivad põhjustada ovulatoorseid häireid ja menstruaalse funktsiooni kadumist, kuid kehakaalu normaliseerumisega taastub ka menstruaaltsükkel (21, 22). Vanuse järel tähtsusetult teine viljakust määrav tegur on suitsetamine. Suitsetajad on oluliselt suurema tõenäosusega viljatud kui mittedsuitsetajad (OR = 1,60; 95% CI 1,34–1,91), ning neil saabub menopaus 1–4 aastat varem (21, 22). Alkoholi tarbimine

mõjutab hormonaalset tasakaalu ning seda on seostatud follikulogeneesi languse, anovulatsiooniga ja langenud implantatsiooni võimega (21, 22).

2.1.2. Mehepoolsed viljatuse põhjused

Viljatuse põhjused meestel võivad olla kaasasündinud või elu jooksul omandatud. Suurem osa neist on ravitavad ja/või ärahoitavad (11, 12). Peamiselt esineb meestel sperma parameetrite kõrvalekaldeid, mis võivad tingitud olla mitmesugustest haigustest.

Suguteede põletikud

Suguteede põletikud võivad moodustada umbes 15% mehepoolsetest viljatuse põhjustest. Meeste urogenitaaltraktist on leitud mitmeid infektsioone põhjustavaid mikroorganisme, mis võivad mõjutada meeste taastootmisvõimet erinevatel viisidel, tuues kaasa sperma parameetrite kõrvalekaldeid ning spermatooside funktsiooni häireid (38).

Tihti asümptomaatiliselt kulgev sugulisel teel leviv *Chlamydia trachomatis* on suguteede infektsioonide tekitajatest levinuim, mõjutades spermatooside liikuvust, elujõulisust ja DNA kvaliteeti (38). See bakter põhjustab peamiselt uretriiti ehk kusitipõletikku, aga ka epididümiiti (munandimanuse põletik, mis võib viia munandimanuse tihenemisele, põhjustades osalist või täielikku suguteede sulgust) ja prostatiiti (eesnäärme põletik) (12, 38).

Teised olulised sugulisel teel levivad uretriidi põhjustajad on *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* ja *Trichomonas vaginalis* (38). HIV leviku tõkestamisega läbi seksuaalhügieeni tavade on oluliselt vähenenud *N. gonorrhoeae* esinemine (38). *T. vaginalis* esineb peamiselt naistel, kuid meestel võib harvadel juhtudel põhjustada mitte-gonokokilist uretriiti ja prostatiiti, ning on oluline tegur spermatooside liikuvuse pärssimisel (38). Sarnaselt *C. trachomatis*'ga võib leida uretriidi, epididümiidi ja prostatiidiga patsientidel müko- ja ureaplasmasid. *Ureaplasma urealyticum* ja *U. parvum* on sageli esinevad mikroorganismid, mida on leitud viljatutel meestel, levimusega 10–40% (38). Samas on ureaplasma kohta andmed vasturääkivad, kuna neid võib leida ka viljakatel meestel (43). Mükoplasmade perekonda kuuluvad *M. genitalium* ja *M. hominis* mõjutavad peamiselt spermatooside liikumist samuti morfoloogiat ja seemnevedeliku kontsentratsiooni (38).

Mumpsiviiruse poolt tekitatud **orhiit** (munandi põletik) on mumps tüsistus post-puberteedieas meestel. Peamisteks komplikatsioonideks on munandite atroofia (30–50%) ja viljakuse langus (13%) läbi endokriinsete häirete. Viljatus on seotud pigem raskekujulise kahepoolse orhiidiga (44).

Prostatiit ehk eesnäärmepõletik on mitmeteguriline haigus, mis võib mõjutada mehi kõikides eluetappides ning on alla 50 aasta vanustel meestel üheks sagedasemaks uroloogiliseks patoloogiaks (15, 45). Prostatiidi levimus elanikkonnas varieerub 2,2%-st kuni 14,2%-ni ning vähemalt korra elu jooksul esineb prostatiidi sümptomeid umbes pooltel meestel (15, 45). Prostatiidi peamiseks tunnuseks on püsiv või korduv episoodiline valu, mida tajutakse sageli alakõhus, lahkliha või genitaalide piirkonnas, iseloomulikuks on post-ejakulatoorne valu, mis on kestnud vähemalt kolm kuud viimase kuue kuu jooksul ja teiste infektsioonide esinemine on välistatud (45).

Klassikaline prostatiidi diagnoosimine baseerub nelja klaasi testil, hõlmates esmasuriini, keskjoauriini, prostata-massaži järgset uriini ja prostatasekreeti, nendes materjalides uuritakse võrdlevalt põletikurakkude ja bakterite hulki, kuid praktikas kasutatakse vähe selle kalliduse, töömahukuse ja keerukuse tõttu (45). Lihtsustatud variandina kasutatakse kahe klaasi testi ehk Nickeli testi – keskjoauriini ja prostata-massaži järgse uriini võrdlemist (45). Uuringud on näidanud, et prostatiidi diagnoosimiseks on sobilik kasutada ka spermat (46–48). WHO poolt määratletud kriteeriumi (≥ 1 miljonit leukotsüüti ml kohta) ületamisel loetakse sperma põletikuliseks (4). Antud piiri on korduvalt kritiseeritud, kuna hulk ravi vajavaid mehi jääb tihti tähelepanuta, ning tõenäoliselt võiks see olla tunduvalt madalam ($\geq 0,2$ WBC/ml) (16, 17, 47, 49).

Varem klassifitseeriti prostatiiti neljaks tüübiks, kuid alates 1999. aastast on kasutusel USA riikliku tervishoiuinstituudi (*National Institutes of Health* – NIH) prostatiidi töörühma poolt välja töötatud klassifikatsioon, mille kohaselt eesnäärmepõletik jaotatakse järgnevalt:

- ✓ äge bakteriaalne prostatiit – kõrge bakterite arv (NIH I);
- ✓ krooniline bakteriaalne prostatiit – kõrge bakterite arv (NIH II);
- ✓ kroonilise prostatiidi/kroonilise väikevaagnavalu sündroom (NIH III);
 - põletikuline – kõrge leukotsüütide hulk (NIH IIIA);
 - mittepõletikuline – leukotsüütisid puuduvad või vähesel määral (NIH IIIB);
- ✓ asümptomaatiline põletikuline prostatiit – kõrge leukotsüütide ja/või bakterite arv (NIH IV) (15).

Viljatutel meestel esineb nii asümptomaatilist kui ka põletikulist prostatiiti kuni 14% sagedamini (16, 17). Põletikuline protsess võib mõjutada mehe reproduktiivset funktsiooni, põhjustades sugutrakti obstruktsiooni ning häirides spermatogeneesi kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt (16, 17, 49). Mikroorganismide esinemine võib tekitada spermatosoidide aglutinatsiooni, apoptoosi, nekroosi ja vähendada akrosoomi reaktsiooni võimet (50). Põletikuga kaasnevat liigset oksüdatiivset stressi seostatakse seemnerakkude metabolismi, liikuvuse ja viljastumisvõime häiretega ning ka spermatosoidide DNA kahjustusega (51).

Teised põhjused

Sageli esineb viljatutel meestel muutusi sperma parameetrites – tihedus, maht, pH, spermatooside arv, liikuvus ja morfoloogia (11, 52). Sperma seisundi kirjeldamiseks kasutatakse järgmisi mõisteid:

- ✓ normozoospermia (kõik sperma parameetrid on normis, seemnerakkude kontsentratsioon ejakulaadis >40miljoni/ml kohta);
- ✓ oligozoospermia (spermatooside kontsentratsioon <20 miljoni/ml);
- ✓ astenozoospermia (progressivselt liikuvaid seemnerakke <50%);
- ✓ teratozoospermia (normaalse morfoloogiaga seemnerakke <15%);
- ✓ azoospermia (ejakulaadis seemnerakud puuduvad);
- ✓ aspermia (ejakulaadi puudumine);
- ✓ leukotsütoospermia (leukotsüütide kontsentratsioon ≥ 1 miljoni/ml) (11, 52).

Nimetatud kõrvalekaldeid võivad põhjustada endokriinsed häired, geneetilised haigused, orhiit, krüptorhism, varikotseele, suguteede põletikud ja mitmed teised tegurid (11, 39, 52).

Mitmesugused **kromosoomi anomaaliad** on geneetilistest põhjustest peamised, mis esinevad üle 5% viljatutel meestel. On leitud, et muutused spermatooside hulgas (oligozoospermia) ja nende puudumine (azoospermia) on tihedalt seotud kromosoomi anomaaliatega (11, 39, 52, 53). Geneetilistest haigustest esineb peamiselt Y kromosoomi mikrodeletsioone, tsüstilist fibroosi ja kromosoomi anomaaliatest kõige levinum on Klinefelteri sündroom (karüotüüp 47, XXY), mille põhjuseks on sugukromosoomide arvu anomaalia, mida on leitud enim azoospermiaga meestel (11, 52, 53). Sama kinnitab ka Eesti meestel läbi viidud uuring (53).

Munandi veenilaiend ehk **varikotseele** on üheks olulisemaks mehe viljatuse põhjuseks, mõjutades munandi verevarustuse halvenemist ja selle funktsionaalsust. Levimus on umbes 15%, kuid viljatutel meestel esineb kuni 35% (11). Eesti meeste hulgas läbiviidud uuringus osutus varikotseele peamiseks viljatuse riskiteguriks (12). Varikotseele on kirurgiliselt ravitav haigus nagu ka **krüptorhism** ehk munandi laskumishäire, mille korral on mehe viljakus oluliselt langenud ja mida esineb enam viljatutel meestel (11, 12, 52).

Endokriinseid häireid eelkõige hüpotaalamuse-hüpofüüsi-testiste hormoonide regulatsioonis esineb harva, kuid need põhjustavad suguorganite arenguhäireid ning kõrvalekaldeid kudede morfoloogias ja funktsioneerimises nagu hüpogonadotroopne hüpogonadism ehk Kallmann'i sündroom. Samuti esineb hormonaalse regulatsiooni häirumise tõttu erektsiooni düsfunktsiooni ja ejakulatsiooni puudumist, kuid neid mõjutavad ka teised tegurid (11, 39, 52).

Meeste viljatust soodustavad veel anaboolsete steroidide väärkasutamine, munandivähk, kasvajate korral rakendatud keemiaravi, varem teostatud vasektoomia ja teised kirurgilised sekkumised ning munandi- ja eesnäärmepiirkonna arenguanomaaliad (12).

Vananemine on ka meeste puhul viljakuse languses oluline tegur. Vanemas eas meestel esineb enam seksuaalse funktsiooni häireid ning kirjeldatud on halvemaid sperma parameetreid ja kvaliteeti (54, 55). Samuti on suurema tõenäosusega elu jooksul kokku puutunud mitmete läbipõetud haiguste, sugulisel teel levivate infektsioonide, erinevate toksiinide, keemiliste ühendite ja ravimitega, mis võivad põhjustada viljatust (54, 55). Tartu töögrupi andmed näitasid, et viljatuse ja sperma kvaliteedi halvenemine vanematel meestel on oluliselt seotud eesnäärmehaigustega (56, 57).

Lisaks erinevatele haigustele mõjutavad meeste viljakust mitmed **eluviisi tegurid** ja igapäeva töö tingimused (kemikaalid, kuumus, vaimne stress jt). Uuringud on näidanud, et ülekaalulistel ja rasvunud meestel esineb viljakuse langust ja viljatust läbi erinevate mehhanismide (füüsilised, geneetilised, hormonaalsed jt), mis võivad viia sperma parameetrite kõrvalekallete ja erektsiooni häireteni. Antud muutusi on võimalik parandada kehakaalu vähendamisega (55, 58). Alkoholi tarvitamine võib põhjustada munandite atroofiat, erektsiooni häireid, libiido langust ja vähendada sperma mahtu (21, 55). Suitsetamine mõjutab negatiivselt spermatooside tootmist, morfoloogiat, liikuvust ning on seotud suurenenud spermatooside DNA kahjustuse riskiga (22, 55).

Vaatamata diagnostika kiirele arengule jääb sperma parameetrite ja spermatogeneesi häirete etioloogia selgusetuks umbes 50% juhtudest (11, 52). Need võivad olla tingitud mitmetest geneetilistest teguritest, arvatakse, et spermatogeneesiga on seotud üle tuhande geeni, kuid siiani on neist veel väheseid uuritud (11). Seetõttu on paljud mehepoolsed viljatuse põhjused seni selgusetud (11, 52).

2.2. Kehaväline viljastamine

2.2.1. Kehavälise viljastamise ajalugu

Kirjeldused kehavälise viljastamise katsetustest pärinevad 19. sajandi lõpust, kuid esimese IVF (*In Vitro Fertilisation*) lapse sünnini jõuti 1978. aastal Inglismaal, millele eelnesid igat etappi puudutavad põhjalikud uuringud (59). IVF on tänapäeval oluline ja efektiivne meetod viljatusravis, mis on aidanud miljoneid paare üle maailma ja mille abil on sündinud juba üle viie miljoni lapse (59).

Eestis on viljatuse ravis kehavälist viljastamist rakendatud alates 90. aastate algusest (1) ning alates 1997. aastast on see seadusega reguleeritud tegevus (32). Hetkel osutavad viljatusravi Eestis viis vastavat tegevusluba omavat tervishoiuasutust: Elite Kliinik, Ida-Tallinna Keskhaigla Naistekliinik, Lääne-Tallinna Keskhaigla Naistekliinik, Nova Vita Kliinik ja Tartu Ülikooli Kliinikumi Naistekliinik.

2.2.2. Kehavälise viljastamise meetodid

Assisteeritud reproduktsiooni tehnoloogiateks (ART – *Assisted Reproductive Technology*) loetakse kõiki protseduure ja ravimeetodeid, mis inimese munarakkude ja seemnerakkude või embrüotega teostatakse, eesmärgiga saavutada naise rasedus (18). ART ei ole piiratud ainult *in vitro* viljastamisega, vaid hõlmab ka embrüote siirdamist (ET – *Embryo Transfer*) ja külmutamist, külmutatud embrüote siirdamist (FET – *Frozen Embryo Transfer*) ning seemnerakkude ja munarakkude doonorlust, samuti asendusemadust (18). Kõik ART meetodid on Eesti elanikele kättesaadavad, välja arvatud asendusemadus.

Intrauteriitse inseminatsiooni (IUI – *Intrauterine Insemination*) korral viiakse töödeldud sperma ajastatult (loomuliku või stimuleeritud ovulatsiooni ajal) emakasse, juhul kui naisel on munajuhad läbitavad (18). Seda meetodit ART tehnoloogiaks ei loeta, kuid on kuluefektiivsem ja vähem invasiivne kui teised meetodid ning kasutatakse esimese valikuna seletamatu ja kergema (kerged sperma parameetrite muutused) mehepoolse viljatuse korral (60).

Naisepoolsete ja kergemate mehepoolsete viljatuse põhjuste korral kasutatakse **IVF** (*In Vitro Fertilisation*) meetodit (60). Protseduuri läbiviimiseks kogutakse munasarjade punktsioonil munarakud, millele on eelnenud hormonaalne stimulatsioon. Munaraku viljastamiseks kasutatakse seemnevedelikust eraldatud kõige viljastamisvõimelisemaid seemnerakke ning viljastamise protsess viiakse läbi *in vitro* ehk labori tingimustes. Embrüote inkubeerimise järel teisel või kolmandal päeval valitakse keskmiselt kaks embrüot, mis siirdatakse emakasse. Siirdamisest üle jäänud embrüod külmutatakse ning vajadusel kasutatakse uue protseduuri käigus (18, 59).

Tõsisematel juhtudel, kui mehel on tegemist raskemate sperma patoloogiatega, süstitakse seemnerakud otse munaraku tsütoplasmasse, mida nimetatakse seemneraku **intratsütoplasmaatiliseks injektsiooniks** (ICSI – *Intracytoplasmic Sperm Injection*) (18, 60). ICSI kasutamise osakaalu kasvu võrreldes klassikalise IVF protseduuriga on täheldatud kogu maailmas. Euroopa riikides oli 2004. aastal valitsevaks IVF (ICSI – 49%), kuid juba 2006. aastast alates ICSI (66,5%, 68,0% ja 69,0% vastavalt aastal 2006, 2007 ja 2008) (2).

Suurenenud ICSI teostamine viitab meeste viljakuse langusele (12) ja raskemate sperma patoloogia juhtude hulga suurenemisele, kuid tõusu taga võib olla asjaolu, et tehnoloogia on odavnenud ja töökindlamaks muutunud ning seetõttu kasutatakse järjest enam ka kergemate sperma patoloogiate esinemise korral (2).

2.2.3. Kehavälise viljastamise tulemuslikkus

Euroopa on maailmas esirinnas, siin teostatakse üle poole kõigist ART tsüklitest. Tsüklite arv paljudes arenenud riikides on kasvanud 5–10% aastas (2). Viimased põhjalikumad üle-euroopalised andmed teostatud ART tsüklite kohta pärinevad aastast 2008 (2). Nende andmete põhjal teostati 2008. aastal miljoni Euroopa elaniku kohta 947 tsüklit, sama näitaja Eestis oli 1738. IVF ja ICSI (kokku 69%) protseduure värske materjaliga teostati 405 091. Kõikidest 2008. aastal sündinud imikutest moodustasid 1,6% ART teel sündinud lapsed, sh Eestis 4,1% (2).

Protseduuride õnnestumine erineb riigiti, kuid on ligikaudu 30% (2). Üle-euroopalise 2008. aasta statistika kohaselt tekkis rasedus 28,5% IVF-protseduuri järel ja ICSI meetodit kasutades veidi rohkem (28,7%). Positiivse määrgina osutusid Eesti näitajad Euroopa keskmisest kõrgemateks (IVF – 38,0% ja ICSI – 33,7%) (2).

Raseduse tekkimise tõenäosuse suurendamiseks siirdatakse emakasse rohkem kui üks embrüo, selle tulemusena aga suureneb mitmikraseduste arv. Euroopa riikides siirdatakse valdavalt kaks embrüot (keskmiselt 53,2%, Eestis 72,7%) vähem teostatakse ühe (22,4%, Eestis 21,1%) ja kolme (22,3%, Eestis 6,2%) ning nelja või enama (2,1%, Eestis 0,0%) embrüo siirdamist (2). Tervise Arengu Instituudi tervisestatistika andmebaasis avaldatud andmete põhjal teostati 2011. aastal Eestis 1966 IVF ja 2206 ET protseduuri ning enamasti siirdati kaks (67,7%) embrüot, peamiselt naistele vanuses 31–40 (64,9%) aastat (61).

2.2.4. Kehavälise viljastamise ebaedu põhjused

Peamiste IVF-protseduuri näidustustena on kirjeldatud mehepoolset viljatust, naise tuboperitoneaalset haigust, endometrioosi või seletamatut viljatust (19). Suhteliselt madalat (30%) protseduuride õnnestumist mõjutavad viljatuse põhjused, nende raskus ja mitmed teised tegurid.

Täiendava tsükli läbiviimise vajadus võib olla tingitud munarakkude punktsioonile eelneva hormonaalse stimulatsiooni vähesest vastuvõtlikkusest, embrüote kehvast kvaliteedist kui ka varajasest raseduse katkemisest IVF-protseduuri järel (20). Enamjaolt saavutatakse

tulemuslikkus naistel ilma eelneva raseduseta esimese kolme tsükli jooksul ning igal järgneval korral õnnestumise tõenäosus väheneb. Kolme esimese tsükli õnnestumise vahel erinevusi ei ole kirjeldatud, kuid on leitud, et peale neljandat suureneb protseduuri õnnestumise tõenäosus patsientidel, kellel eelnevate protseduuride käigus on saavutatud rasedus (23,0% ja 11,2% eelnevalt mitterasestunud, $p < 0,001$) (20).

Oluliseks ebaedu teguriks on naise vanus. Naise Loomulik fertiilsus hakkab tunduvalt langema peale 35 eluaastat, nii on ka IVF-protseduuri tulemuslikkus madalam just vanematel naistel (22). Mõningast negatiivset mõju raseduse tekkimisele avaldab ka viljatuse kestvus (19).

IVF-protseduuri üheks ebaedu põhjuseks on üleliigne kehakaal, ülekaalulistel naistel on kirjeldatud poole madalamat rasestumist võrreldes normaalkaalulistega ($OR = 0,53$; 95% CI 0,32–0,86; $p = 0,011$) (62). Rasvumine ja ülekaal suurendavad ka varajase raseduse katkemise riski ja täiendava tsükli vajadust (21, 22).

Viljatuse riskitegur suitsetamine on samuti seotud IVF-protseduuri ebaeduga. Suitsetajatel on madalam vastuvõtlikkus hormonaalsele stimulatsioonile ja oluliselt väiksem tõenäosus raseduse tekkimiseks, suurem iseeneslike abortide oht ning neil esineb vähem sünde kui mittesuitsetajatel (63). Ebaedu risk suureneb iga lisanduva suitsetamise aastaga ning spontaansete abortide tõttu suureneb korduvate tsüklite vajadus. Samuti vähendab IVF ja ICSI tulemuslikkust nii passiivne kui ka meespartneri suitsetamine (21, 22).

Alkoholi tarbimine mõjutab viljakust nii meestel kui ka naistel. Naiste alkoholi tarbimine aasta enne ravi mõjutab negatiivselt punktsioonil saadavate munarakkude arvu (13%; $p = 0,02$) ning nädal enne protseduuri teostamist tarbitud alkohol suurendab spontaanse aborti tekkimist (64).

Keskkonnas (sh töökeskkonnas) sisalduvate organismile kahjulike ainetega kokkupuude mõjutab eelkõige muutusi sperma parameetrites ning naistel väheneb implantatsiooni võime ja suureneb iseeneslike raseduse katkemise oht protseduuri järel (21, 22).

Täitumata unistused, ebaõnnestumised, pettumused ja sotsiaalne surve kaasnevad viljatuse kogemisega, muutes olukorra stressirohkeks. Ravi eel ja ravi ajal kogitud psühholoogiline stress ja depressioon mõjutavad negatiivselt viljatusravi tulemust. Positiivselt mõjub paaride nõustamine, mis vähendab ärevust ja depressiooni ning suurendab raseduse tekkimise tõenäosust (21, 22).

Bakteriaalne vaginosis

Naise suguteede põletikest esineb BV üsna tihti ja seda seostatakse muuhulgas ka viljatusega ning raseduse katkemise ohuga. IVF-protseduuril osalevatel patsientidel on BV mõju selle

tulemuslikkusele vähe uuritud. Viimati avaldatud uuringus (23) osales 307 patsienti ning lisaks tavapärasele Nugent'i skoori põhjal BV hindamisele kasutati molekulaarset meetodit PCR (*Polymerase Chain Reaction* – polümeraasi ahelreaktsioon). Uuringu tulemusena osutus BV levimus IVF-protseduuril osalenute seas võrreldes sarnaste uuringutega [25,6% 301 uuritavast (24) ja 24,6% 771 uuritavast (25)] suhteliselt madalaks – 9,45% (23). Embrüo implantatsiooni (36,3% vs 27,6%; $p = 0,42$) ja kliinilise raseduse (33,1% vs 27,6%; $p = 0,68$) määr oli madalam BV-ga naiste hulgas, kuid kumbki tulemus ei osutunud statistiliselt oluliseks (23). BV vähest mõju on kirjeldatud ka teistes uuringutes (24–26).

Andmed on vastuolulised ka selles osas, kuivõrd BV suurendab IVF-protseduuril rasedunutel raseduse katkemise ohtu. Ühes uuringus kirjeldati olulist riski tõusu võrreldes normaalse floora esinemisega (kohandatud OR = 2,67; 95% CI 1,26–5,63) (25), kuid teises uuringus seevastu ei osutunud mõju oluliseks (26).

Põletikuline prostatiit

Viljatuse uuringuid, kus on uuritud paari mõlemat osapoolt, leidub vähe. Seetõttu on piiratud ka prostatiiti ja kehavälise viljastamise tulemuslikkust hindavate uuringute hulk. Hinnangud leukotsütoospermia (LCS – *Leukocytospermia*; WHO piir ≥ 1 miljoni leukotsüüdi ml sperma kohta) (4) mõjust IVF tulemuslikkusele on vasturääkivad. Uuringus, mis hõlmas 100 paari, ei leitud LCS-i statistiliselt olulist negatiivset mõju ICSI tulemuslikkusele (27). Samas mõnevõrra väiksemas uuritavate grupis ($n = 70$) leiti statistiliselt oluline negatiivne mõju (82,0% vs 87,0% $p < 0,05$) (28), mis võis olla mõjutatud uuritavate kõrgeast keskmisest LCS-i väärtusest (2,68 WBC/ml). Vastupidist trendi kirjeldati kahes uuringus, mille andmetel võib LCS omada positiivset mõju IVF ja ICSI edukusele (29, 30). Väga erinevate tulemuste esinemine viitab täiendavate uuringute vajadusele ja WHO LCS-i piiri diagnostiliselt madalale tundlikkusele ja spetsiifilisusele.

3. EESMÄRGID

Käesoleva uurimistöö eesmärgiks oli kirjeldada kehavälise viljastamise (IVF) ebaedu põhjuseid, sh suguteede põletikke, tervislikku seisundit ja tervisekäitumist mõlemal partneril.

Eesmärgi saavutamiseks püstitati järgmised uurimisülesanded:

1. hinnata suguteede põletike (BV ja põletikuline prostatiit) levimust kehavälise viljastamise (IVF) protseduurile minejatel;
2. hinnata seost suguteede põletike ja IVF-protseduuri tulemuslikkuse vahel;
3. hinnata eelnevalt teostatud IVF-protseduuride ja varasemate raseduste seoseid praeguse IVF-protseduuri tulemuslikkusega;
4. kirjeldada uuritavate üldist tervislikku seisundit, tervisekäitumist ja töökohal esinevaid riskitegureid ning hinnata nende seost IVF-protseduuri tulemuslikkusega.

4. MATERJAL JA METOODIKA

4.1. Valimi moodustamine ja andmete kogumine

Antud uuringus olid uuritavateks paarid, kelle naispartnerile teostati Nova Vita Kliinikus kehavälise viljastamise protseduur (IVF) 2011. aastal. Uuringusse kaasati 100 järjestikust paari, kes andsid nõusoleku uuringus osalemiseks.

Uuringus osalejad täitsid informeeritud nõusoleku vormi ja küsimustiku (lisa 1–3). Naistele ja meestele oli koostatud erinevad küsimustikud, mis erinesid mõne küsimuse lõikes. Küsimustik oli esitatud neljal lehel, mis sisaldas küsimusi üldandmete (sünniaeg, kehakaal, pikkus), üldise tervise ja eluviiside ning seksuaal- ja reproduktiivtervise kohta. Antud töös kõiki küsimustikus esitatud küsimusi ei analüüsitud. Raviarstidelt koguti kliinilised andmed diagnoositud haiguste, varem teostatud protseduuride ning biokeemilise [raseduse olemasolu seerumi või uriini hCG (inimese kooriongonadotropiin – *human Chorionic Gonadotropin*) põhjal] ja kliinilise raseduse (esinevad raseduse tunnused, mis on kinnitatud ultraheli uuringuga) tekkimise kohta (18). Antud töös kasutati erinevate tegurite seoste hindamisel IVF-protseduuri tulemuslikkusega kliinilise raseduse andmeid.

Naispartneritel BV hindamiseks võeti tampooniga tupesekreedi proovid folliikulite punktsiooni päeval. Meestelt koguti folliikulite punktsiooni või embrüo siirdamise päeval seemnevedelik.

4.2. Mikroskoopiline analüüs

BV diagnoosimist võimaldab tupefloora hindamine Nugent'i skoori (NS) järgi. Naispartneritelt võetud tupesekreedist valmistati äigepreparaat, mis fikseeriti leegil ja värviti Grami meetodi järgi ning mikroskopeeriti. NS hinnati *Lactobacillus*'te, *Gardnerella vaginalis*'te ja *Bacteroides*'te ning *Mobiluncus*'te suhte alusel. Summaarse skoori saamiseks liideti morfoloogiliste skoorid, täpsed arvutamise kriteeriumid on toodud tabelis 1. Lisaks hinnati võtmerakkude (*clue cells*), leukotsüütide ja epiteelirakkude olemasolu. Normaalseks mikroflooraks loetakse skoor 0–3, vahepealseks 4–6 ja BV-ks 7 või rohkem (3). Antud töö autor teostas preparaatide värvimise ja hindamise NS järgi.

Meestelt kogutud seemnevedelikust valmistati äigepreparaat, mis värviti Bryan-Leishman'i järgi ja hinnati leukotsüütide hulk ehk leukotsütoospermia (LCS) vastavalt WHO juhendile (4). Põletikulise prostatiidi diagnoosimiseks on WHO soovitatud piir ≥ 1 miljonit leukotsüüti 1 ml seemnevedeliku kohta (WBC/ml) (4), kuid mitmed uuringud on näidanud, et

LCS piiri tuleks alandada $\geq 0,2$ WBC/ml-ni (16, 17, 47, 49). Seetõttu kirjeldati antud töös mõlema LCS piiri levimust ja seost IVF-protseduuri tulemuslikkusega.

Tabel 1. Tupe äigepreparaatide Nugent'i skoori (0 kuni 10) arvutamine

Skoor ¹	<i>Lactobacillus</i> morfotüüp	<i>Gardnerella vaginalis</i> või <i>Bacteroides</i> morfotüüp	<i>Mobiluncus</i> morfotüüp
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ või 2+
2	2+	2+	3+ v'i 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

¹ Iga morfotüübi olemasolu ja hulka hinnati poolkvantitatiivselt vähemalt viie vaatevälja alusel: 0 – vaateväljas morfotüüpe polnud; 1+ – vaateväljas 1 või vähem morfotüüpi; 2+ – vaateväljas 1–4 morfotüüpi; 3+ – vaateväljas 5–30 morfotüüpi; 4+ – vaateväljas 30 või rohkem morfotüüpi.

4.3. Andmeanalüüs

Küsimustikest saadud vastused, Nugent'i skoorid, LCS tulemused ning kliinilised andmed (diagnoositud haigused, teostatud protseduurid ning biokeemiline ja kliiniline rasedus) sisestas töö autor esmalt arvutiprogrammi Excel (Microsoft) ja andmeanalüüs teostati statistikaprogrammiga STATA 12 (StataCorp LP). Andmete kirjeldamiseks kasutati sagedusi ja suhtelisi sagedusi, pidevate tunnuste puhul keskmisi ning miinimume ja maksimume. IVF-protseduuri tulemuslikkuse seoseid erinevate teguritega hinnati logistilise regressiooni mudeli abil ja arvutati välja šansisuhted (OR – *Odds Ratio*) koos 95% usaldusvahemikuga (CI – *Confidence Interval*). Erinevate rühmade vaheliste võrdluste teostamiseks kasutati binaarsete tunnuste puhul Fisheri täpset testi (*Fisher exact test*) ja pidevate tunnuste korral Mann-Whitney U-testi. Naise vanuse ja varem teostatud IVF-protseduuride arvu vahelise seose kirjeldamiseks kasutati astakorrelatsioonikordajat ehk Spearmani korrelatsioonikordajat ning esitati korrelatsioonikordaja (R), mida kasutati seetõttu, et antud meetod ei ole tundlik erindite suhtes. Statistiliselt olulise seose kriteeriumiks oli olulisuse tõenäosuse (p ; p -value) väärtus, mis oli väiksem kui 0,05.

4.4. Eetika

Uuringu läbiviimiseks saadi Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee luba (protokoll nr 193/T-16). Andmete analüüsiks uuritavad kodeeriti ja need ei kuulu avalikustamisele ning hoitakse eraldi uurimistulemustest. Uuringus osalemine oli vabatahtlik ja iga uuritav täitis informeeritud nõusoleku vormi ning kinnitas oma nõusolekut allkirjaga.

5. TULEMUSED

5.1. Valimi kirjeldus

Uuritavateks oli 100 paari, kelle naispartnerile teostati IVF-protseduur. Uuringus osalenud olid vanusevahemikus 25 kuni 58 aastat, keskmine vanus 35,7 aastat. Naispartnerite keskmine vanus oli oluliselt noorem võrreldes meestega ($p < 0,05$), naistel 34,1 ja meestel 37,4 aastat (tabel 2).

Keskmine kehamassiindeks (KMI) uuritavatel oli 24,9, naispartneritel 23,4 ja meespartneritel 26,3 (tabel 2). Selle järgi oli enamik (77,6%) naisi normaalkaalulised ning mehed peamiselt (64,0%) ülekaalulised. Uuritavatest 66,7% olid füüsiliselt aktiivsed. Vähemalt kord nädalas tegeles sportimisega (sh jalutamine) 64,0% naistest ja 69,5% meestest ning neist kaks ja enam korda nädalas 76,5% naisi ja 84,8% mehi.

Suitsetajateks loeti uuritavad, kes raporteerisid end igapäevasuitsetajateks, periooditi suitsetajateks ja ka need, kes olid uuringu ajaks suitsetamisest loobunud. Antud valimis oli 51,0% suitsetajaid. Naiste hulgas oli suitsetajate osakaal väiksem kui meestel, vastavalt 39,4% ja 62,6% (tabel 2). Enne suitsetamisest loobumist olid naised suitsetanud keskmiselt 9,6 (minimaalselt 2 ja maksimaalselt 20) ja mehed 8,3 (minimaalselt 1 maksimaalselt 20) aastat. Uuringu ajaks oli keskmine tubakavaba periood naistel 5,3 (minimaalselt 0 ja maksimaalselt 20) ja meestel 8,4 (minimaalselt 1 ja maksimaalselt 23) aastat.

Vaatluse all olevas valimis oli 5,5% uuritavaid, kes ei tarbinud alkoholi, igapäevaseid tarbijaid oli 2,0% uuritavatest (tabel 2). Naiste ja meeste alkoholi tarbimisharjumused olid mõnevõrra erinevad, meeste hulgas esines rohkem tihedamaid tarbijaid. Naised tarbisid alkohoolseid jooke enamjaolt (75,5%) kuni kaks korda kuus, samas meestest 50,5% vähemalt korra nädalas või rohkemgi. Uuringule eelnenud nädala jooksul ei tarbinud alkoholi uuritavatest 52,9% (64,9% naistest ja 41,1% meestest), alkoholi tarbinud naistest enamik (55,5%) eelistas veini ja 23,5% meestest. Samas tarbisid mehed enamasti lahjat (õlu ja siider) ja kanget alkoholi (vastavalt 56,8% ja 19,7% mehed ning 36,1% ja 8,3% naised).

Küsimusele, mis puudutas tööalaseid riskitegureid (keemiline või bioloogiline oht ning vaimne või füüsiline ülekoormus), vastas 76,0% uuritavatest, 78,0% naistest ja 74,0% meestest ning riski olemasolu kinnitasid vastavalt 47,4% ja 54,1% uuritavatest (tabel 2).

Raviarstidelt saadud kliiniliste andmete põhjal esines mitmesuguseid tervislikke probleeme uuritavatest 68,5% (77,0% naistel ja 60,0% meestel) (tabel 2).

Tabel 2. Uuritavate kirjeldus: vanus, eluviiside tegurid ja diagnoositud haigused

Tunnus	Naised			Mehed		
	n	%	Keskmine (min/max)	n	%	Keskmine (min/max)
Vanus	100		34,1 (25/46)	100		37,4 (25/58)
Pikkus	99		168,2 (153/189)	100		183,7 (168/200)
Kaal	98		66,1 (46/116)	100		88,7 (68/125)
KMI	98		23,4 (17,7/38,3)	100		26,3 (17,8/36,2)
≤ 24,9	76	77,6		36	36,0	
≥ 25,0	22	22,4		64	64,0	
Füüsiline aktiivsus	100			95		
ei	36	36,0		29	30,5	
jah	64	64,0		66	69,5	
Suitsetamine	99			99		
ei	60	60,6		37	37,4	
jah	39	39,4		62	62,6	
hetkel jah	7	17,9		22	35,5	
periooditi	4	10,3		8	12,9	
loobunud	28	71,8		32	51,6	
Alkoholi tarbimine	100			100		
üldse mitte	6	6,0		5	5,0	
jah	94	94,0		95	95,0	
≤ 2 korda kuus	71	75,5		47	49,5	
≥ 1 kord nädalas	23	24,5		48	50,5	
Töökoha riskitegurid	78			74		
ei	41	52,6		34	45,9	
jah	37	47,4		40	54,1	
Diagnoositud haigused	100			100		
ei	23	23,0		40	40,0	
jah	77	77,0		60	60,0	

5.2. IVF-protseduuri tulemuslikkuse seosed erinevate teguritega

Munarakkude viljastumist ei toimunud 100 naisest neljal, mistõttu embrüo siirdati 96 naisele. Biokeemilise raseduse tunnused esinesid 34-l ja kliiniline rasedus tehti kindlaks 29 naisel. IVF-protseduuri tulemuslikkus oli antud uuringus 30,2%. Uuritavatel diagnoositud haiguste ja eelnevalt teostatud IVF-protseduuride seost praeguse IVF tulemuslikkusega hinnati 96 paari

andmete põhjal, samuti seosed suguteede haiguste, eneseraporteeritud varasemate raseduste ja tervisekäitumisega.

5.2.1. Tervislik seisund ja seos IVF-protseduuri tulemuslikkusega

Naised

Uuringus osalenud naistel esines tervislikke probleeme 100 naisest 77-l, sh ligi pooltel (45,5%) rohkem kui üks (tabel 3). Uuritavatel oli kõige rohkem (52,0%) probleeme munajuhadega, paljudel juhtudel mitu, kuid enamikul (63,5%) esines üks munajuhadega seotud haigus või probleem. Munajuhade osaline või täielik sulgus, krooniline salpingo-ooforiit ehk munajuhade põletik ja munajuhade osaline või täielik puudus olid põhilisteks probleemideks, vähem esines väikevaagna liitelist protsessi ja arenguhäireid.

Endometrioosi oli diagnoositud 29 naisel, polütsüstiliste munasarjade sündroomiga (PCOS) naisi oli kaheksa, vähem esines ovulatsiooni (sh munasarjade arenematus ja puudumine) ja kilpnäärme talitluse häireid ning adipoossust. Uuritavatest 11 esines emakaga seotud probleeme, neist enamikul müoome ja polüüpe ning vähem arenguanomaaliaid.

Muid häireid esines kokku üheksal uuritaval, nendest neljal naisel geneetilised põhjused ning viiel naisel põletikulisi haigusi – *Treponema pallidum*'i AK-positiivsus (süüfilise tekitaja vastaste antikehade olemasolu vereseerumis), HCV positiivsus (viiruslik hepatiit C) ja läbipõetud ureaplasmoos või klamüdioos.

Naistel, kellel esinesid terviseprobleemid, võrreldes tervete naistega, seost IVF-protseduuri tulemuslikkusega ei leitud. Samuti ei leitud seoseid erinevate haiguste puhul, võrreldes uuritavatega, kellel nimetatud haigusi ei olnud.

Tabel 3. Naistel diagnoositud haigused ja nende seosed IVF-protseduuri tulemuslikkusega

Tunnus	Esialgne grupi suurus	IVF-protseduur ja selle tulemuslikkus				
		Embrüo siirdati	IVF- protseduuri õnnestumine		OR (95% CI) ¹	p ²
			n = 29	%		
	n = 100	n = 96				
Haiged kokku	77	75	23	30,7	1,12 (0,38–3,21)	0,347
Endometrioos	29	29	11	37,9	1,66 (0,66–4,19)	0,199
Emaka poolne põhjus	11	11	2	18,2	0,48 (0,10–2,36)	0,293
müoom	4	4	0	0,0	–	0,231
polüüp	4	4	1	25,0	–	0,649
arenguhäired	3	3	1	33,3	–	0,665

Tabel 3. Naistel diagnoositud haigused ja nende seosed IVF-protseduuri tulemuslikkusega jätk

Tunnus	Esialgne grupi suurus	IVF-protseduur ja selle tulemuslikkus				
		Embrüo siirdati	IVF- protseduuri õnnestumine		OR (95% CI) ¹	p ²
			n = 29	%		
	n = 100	n = 96				
Munajuhade probleemid	52	51	16	31,4	1,13 (0,47–2,70)	0,484
munajuhade sulgus	27	27	10	37,0	1,55 (0,60–3,97)	0,251
munajuhade puudus	19	19	5	26,3	0,79 (0,25–2,44)	0,456
salpingo-ooforiit	21	21	8	39,1	1,58 (0,57–4,37)	0,263
väike vaagna liiteline protsess	11	11	3	27,3	0,85 (0,21–3,47)	0,563
arenguhäired	2	1	0	0,0	–	0,698
Ovulatsiooni häired	9	7	3	42,9	1,82 (0,38–8,69)	0,355
PCOS	8	8	3	37,5	1,43 (0,32–6,43)	0,455
Kilpnäärme talitlushäired	5	5	2	40,0	1,58 (0,25–10,0)	0,478
Adipoosus	5	4	0	0,0	–	0,231
Muud põhjused	9	9	2	22,2	0,63 (0,12–3,26)	0,451
geneetilised	4	4	1	25,0	0,76 (0,08–7,65)	0,649
põletikud	5	5	1	20,0	0,56 (0,06–5,26)	0,522

¹ võrreldud on uuritavatega, kellel nimetatud haigust ei esinenud

² Fisheri täpne test

Mehed

Uuringus osalenud meestest 60,0%-l oli diagnoositud erinevaid haigusi ning neist 20,0%-l oli mitu probleemi (tabel 4). Enamikul esines mitmeid sperma parameetrite kõrvalekaldeid, mis olid määratud vastavalt WHO juhendi järgi (4): peamiselt oligoastenoteratozoospermia (OAT-zoospermia), astenozoospermia, astenoteratozoospermia (AT-zoospermia) ja teratozoospermia. Oluliselt vähem esines oligoteratozoospermia (OT-zoospermia), oligoastenozoospermia (OA-zoospermia) ning oligozoospermia.

Uuritavatel meestel oli diagnoositud ka varikotseelet, kroonilisi suguteede põletikke, seemnerakkude vastaste antikehade esinemist ning muid põhjusi. Muudeks põhjusteks olid krüptorhism (ühel mehel), Y kromosoomi mikroleetsioonid (ühel mehel), seemnerakkude DNA kahjustused (kahel mehel) ja HCV positiivsus (viiruslik hepatiit C) (kahel mehel).

Kõikide sperma parameetrite kõrvalekaldega meeste naispartnerite võrdlemisel normozoospermiliste meeste partneritega ei leitud olulisi erinevusi IVF-protseduuri tulemuslikkuse vahel. Liialt väikeste gruppide tõttu ei olnud IVF-protseduuri tulemuslikkuse šansisuhteid varikotseele ja krooniliste suguteede põletike esinemise korral võimalik arvutada. Kuid sarnaselt seemnerakkude vastaste antikehade olemasolu ja muude põhjustega meeste

naispartneritel, võrreldes nende meeste partneritega, kellel nimetatud haigusi ei esinenud, IVF-protseduuri edukuse vahel seoseid ei olnud.

Tabel 4. Meestel diagnoositud haigused ja seosed IVF-protseduuri tulemuslikkusega

Tunnus	Esialgne grupi suurus n = 100	IVF-protseduur ja selle tulemuslikkus					
		Embrüo siirdati n = 96	IVF- protseduuri õnnestumine		OR (95% CI) ¹	p ²	
			n = 29	%			
Haiged kokku	60	58	17	29,3	0,90 (0,37–2,18)	0,494	
Sperma muutused	55	53	16	30,2	1,00 (0,42–2,40)	0,585	
oligozoospermia	1	1	0	0,0	–	0,698	
astenozoospermia	12	12	2	16,7	0,42 (0,09–2,06)	0,230	
teratozoospermia	9	9	2	6,9	0,64 (0,12–3,26)	0,451	
OT-zoospermia	2	2	0	0,0	–	0,485	
OA-zoospermia	2	2	1	50,0	2,36 (0,14–39,03)	0,515	
AT-zoospermia	12	11	3	27,3	0,85 (0,21–3,47)	0,563	
OAT-zoospermia	17	16	5	31,3	1,06 (0,33–3,38)	0,533	
Varikotseele	3	3	0	0,0	–	0,335	
Seemnerakkude vastased AK-d	3	3	1	33,3	1,16 (0,10–13,33)	0,665	
Suguteede põletik	6	6	0	0,0	–	0,108	
Muud põhjused	6	6	1	16,7	0,44 (0,04–3,97)	0,410	

¹ võrreldud on uuritavatega, kellel nimetatud haigust ei esinenud

² Fisheri täpne test

Paarid

Paari mõlemal partneril oli eelnevalt kirjeldatud haigusi diagnoositud 40 paaril ning kolme paari puhul võis tegemist olla seletamatu viljatusega. Enamasti esines probleeme vaid ühel partneril (57 paari) ning neist enamikul (64,9%) oli tegemist naisepoolsete probleemidega. Madalamad IVF-protseduuri edukuse šansid esinesid paaridel kellel oli tegemist mõlemapoolsete probleemidega (OR = 0,74; 95% CI 0,30–1,8; p = 0,506), võrreldes paaridega kellel esines probleeme vaid ühel partneril, kuid need erinevused ei olnud statistiliselt olulised.

5.2.2. Varasemate raseduste ja IVF-protseduuride seosed käesoleva protseduuri tulemuslikkusega

Varasemad rasedused

Uuringus osalenud naistest oli enamik (67 naist) varem rasestunud, 29 oli kogenud raseduse katkemisi ja 16 emakavälist rasedust ning 23 uuritavat oli teostanud raseduse katkestamist (tabel 5). Sünnitanud oli 33 naist, millest lähtuvalt oli sekundaarse viljatuse levimus antud uuritavate hulgas 33,0% ja primaarse viljatuse levimus 67,0%. Tõenäoliselt väikesest valimist tingituna seoseid IVF-protseduuri tulemuslikkuse ja varasemate raseduste ning sünnituste vahel, võrreldes uuritavatega kes pole varem rase olnud, ei esinenud.

Tabel 5. Naiste varasemad rasedused ja sünnitused ning seosed IVF-protseduuri tulemuslikkusega

Tunnus	Esialgne grupi suurus n = 100	IVF-protseduur ja selle tulemuslikkus				OR (95% CI) ¹	p ²
		Embrüo siirdati n = 96	IVF- protseduuri õnnestumine				
			n = 29	%			
Rasedused							
puuduvad	33	32	7	21,9		1	
jah	67	64	22	34,4	1,87	(0,70–5,01)	0,153
1 kuni 3	61	58	19	32,8	1,74	(0,64–4,74)	0,330
4 ja enam	6	6	3	50,0	3,57	(0,59–21,75)	0,255
Katkemised	29	28	9	32,1	1,14	(0,44–2,94)	0,389
Emakaväline rasedus	16	16	4	25,0	0,73	(0,22–2,40)	0,432
Abordid	23	23	10	43,5	2,19	(0,82–5,80)	0,094
Sünnitused	33	30	11	36,7	1,54	(0,62–3,87)	0,413

¹ võrreldud on uuritavatega, kellel varasemad rasedused puuduvad

² Fisheri täpne test

Meespartnerite tegurite (varasemad eostamised ja laste olemasolu) seose hindamisel selgus, et enamiku (60,0%) meeste naispartner(id) oli(d) varem rasestunud, mis oluliselt enam soodustas praegusel naispartneril peale IVF-protseduuri raseduse tekkimist (OR = 2,87; 95% CI 1,08–7,63; p = 0,025) võrreldes nendega, kelle partner(id) pole varem rasestunud (tabel 6). Samuti lastega meeste partnerid (OR = 2,93; 95% CI 1,19–7,22; p = 0,016) ja ühiste lastega paaride naispartnerid rasestusid tunduvalt enam (OR = 3,72; 95% CI 1,42–9,75; p = 0,007), kui ühiste lasteta paaride naised.

Tabel 6. Meespartnerite tegurite seosed IVF-protseduuri tulemuslikkusega

Tunnus	Esialgne grupi suurus n = 100	IVF-protseduur ja selle tulemuslikkus					
		Embrüo siirdati n = 96	IVF- protseduuri õnnestumine		OR (95% CI) ¹	p ²	
			n = 29	%			
Varasemad eostamised							
puuduvad	40	39	7	17,9		1	
jah	60	57	22	74,7	2,87	(1,08–7,63)	0,025
varasema kaaslasega	26	25	11	37,9	2,31	(0,89–6,00)	0,070
praeguse kaaslasega	42	40	16	55,2	2,21	(0,91–5,35)	0,062
Lapsed							
puuduvad	55	54	11	20,4		1	
jah	45	42	18	62,7	2,93	(1,19–7,22)	0,016
varasema kaaslasega	21	20	8	27,6	1,75	(0,63–4,87)	0,210
praeguse kaaslasega	27	25	13	44,8	3,72	(1,42–9,75)	0,007

¹ võrreldud on uuritavatega, kelle naispartner(id) pole varem rasestunud ja lapsi sünnitanud² Fisheri täpne test

Varasemad IVF-protseduurid

Kehavälise viljastamise protseduure oli varem teostatud 67 naisele (tabel 7). Enamasti (46,3%) oli teostatud ICSI, veidi vähem klassikalise IVF meetodiga (41,8%) ja mõlema meetodiga oli protseduure teostatud kaheksale (11,9%) naisele. Vähem oli rakendatud FET protseduuri (34 naisele) ja IUI meetodit (kuuele naisele) ning neist kahele pole varem teisi protseduure teostatud. Antud uuringu käigus kasutati samuti peamiselt (62,0%) ICSI meetodit.

Enamasti oli varem teostatud üks IVF-protseduur (29,9%), samas esines uuritavate hulgas kaks naist, kellele oli varem teostatud seitse protseduuri. Rohkem rasestusid uuritavad, kes olid varem läbinud vähem protseduure (tabel 7). Praeguse protseduuri ebaedu kogesid enam naised, kellele eelnevalt oli teostatud neli kuni seitse kehavälisest viljastamist. Antud uuritavatel varasemate protseduuride ja praeguse IVF-tulemuslikkuse vahel, võrreldes naistega, kellele pole varem protseduure teostatud, olulisi seoseid ei leitud. Samas varem teostatud IVF-protseduuride arv oli positiivses seoses naise vanusega ($R = 0,28$ $p = 0,005$), mis neil tunduvalt mõjutas protseduuri edukust.

Tabel 7. Varasemad kehavälised viljastamised ja seosed praeguse IVF-protseduuri tulemuslikkusega

Protseduurid	Esialgne grupi suurus n = 100	IVF-protseduur ja selle tulemuslikkus				p ²
		Embrüo siirdati n = 96	IVF-protseduuri õnnestumine n = 29 %		OR (95% CI) ¹	
Puuduvad	33	32	10	31,3	1	
Jah	67	64	19	29,7	0,93 (0,37–2,33)	0,527
1 kuni 3	48	46	16	55,1	1,17 (0,44–3,07)	0,238
4 ja rohkem	19	18	3	10,3	0,44 (0,10–1,87)	0,134

¹ võrreldud on uuritavatega, kellele varem pole IVF-protseduure teostatud

² Fisheri täpne test

5.2.3. Suguteede põletike levimus ja seosed IVF-protseduuri tulemuslikkusega

Kõiki uuringus osalenuid testiti IVF-protseduuri eelselt sugulisel teel levivate haiguste (klamüdioosi, gonorröa, mükoplasmoosi ja trihhomonoosi) suhtes ning vajadusel raviti. Seetõttu valimisse kuulunud uuritavad olid suguhaiguste vabad.

Bakteriaalne vaginosis

Antud uuringu käigus teostatud tupe äigepreparaatide hindamise alusel leiti BV 100 naisest 15-l (tabel 8), seega oli nende tulemuste põhjal IVF-protseduurile minejate hulgas BV levimus 15,0% (95% CI 8,6–23,5).

BV ja raseduse tekkimise vahelise seose kirjeldamisel kasutati 96 naise andmeid, neist 29 uuritaval (30,2%) tekkis peale IVF-protseduuri rasedus. Uuringus, milles kasutati lisaks tavapärasele Nugent'i skoori (NS) põhjal BV hindamisele täpsemat (PCR – *Polymerase Chain Reaction* – polümeraasi ahelreaktsioon) meetodit, osutus selle järgi enamik vahepealse flooraga uuritavaid terveteks (23). Seetõttu jaotati uuritavad Nugent'i skoori alusel kahte gruppi, selgelt väljendunud BV (NS 7+) ja terved (NS 0–3) koos mõõduka mikrofloora muutusega (NS 4–6). BV grupis tekkis rasedus uuritavatest 26,7%-l ja vaginosisita grupis 30,7%-l, kuid IVF-protseduuri tulemuslikkuse ja BV esinemise vahel seost ei olnud.

Neljal uuritaval 96-st toimus raseduse varajane katkemine (4,2%) ning neist ühel esines BV, mistõttu antud uuringu tulemus ei näita seost ($p = 0,774$) BV esinemise ja varajase raseduse katkemise vahel.

Tabel 8. BV, põletikulise prostatiidi ja paaridel esineva suguteede põletike seosed IVF-protseduuri tulemuslikkusega

Tunnus	Esialgne grupi suurus	IVF-protseduur ja selle tulemuslikkus				
		Embrüo siirdati	IVF- protseduuri õnnestumine		OR (95% CI)	p ¹
			n	%		
Nugent'i skoor	100	96	29	30,2		
NS 0–6	85	81	25	30,9	1	
NS 7+	15	15	4	26,7	0,81 (0,24–2,81)	0,504
LCS (≥1 WBC/ml)	98	94	27	28,7		
0–0,99	91	87	23	26,4	1	
≥1	7	7	4	57,1	3,71 (0,77–17,85)	0,102
LCS (≥0,2 WBC/ml)						
0–0,19	60	58	16	27,6	1	
≥0,2	38	36	11	30,6	1,16 (0,46–2,88)	0,467
Paar (LCS ≥1 WBC/ml)						
terve paar	78	74	21	26,9	1	
ühel partneril põletik	18	18	4	22,2	0,72 (0,21–2,44)	0,420
haige paar	2	2	2	100,0	–	0,338
Paar (LCS ≥0,2 WBC/ml)						
terve paar	50	48	14	29,2	1	
ühel partneril põletik	43	41	11	26,8	0,89 (0,35–2,26)	0,498
haige paar	5	5	2	40,0	1,61 (0,24–10,76)	0,480

² Fisheri täpne test

Põletikuline prostatiit

Käesoleva uuringu käigus kasutati põletikulise prostatiidi levimuse hindamiseks 98 uuritava andmeid, kuna kahel juhul polnud LCS-i võimalik arvutada äigepreparaatide halva kvaliteedi tõttu. Antud uuringus oli osalenute (n = 98) keskmine LCS 0,3 WBC/ml (minimaalne 0 ja maksimaalne 4,1).

Vastavalt WHO standardile (≥1 WBC/ml) ületas selle piiri 98 uuritavast 7, mille põhjal oli IVF-protseduuril osalejate põletikulise prostatiidi levimus 7,1% (95% CI 2,9–14,2) (tabel 8). Madalama LCS (≥0,2 WBC/ml) kriteeriumi järgi esines antud uuringus 98 uuritavast 38-l põletikuline prostatiit, mille kohaselt oli põletikulise prostatiidi levimus IVF-protseduuril osalejatel 38,7% (95% CI 29,1–49,2).

Põletikulise prostatiidi ja naispartneril raseduse tekkimise vahelise seose kirjeldamisel kasutati mõlemat (meespartneril on LCS ≥1 WBC/ml ja ≥0,2 WBC/ml) põletiku kriteeriumit.

Selgus, et võrreldes tervete meestega kummalgi põletiku esinemise juhul statistiliselt olulist erinevust ei esinenud.

Paari suguteede põletikud

Antud uuringus teostatud analüüsides selgus, et paari mõlemal partneril olevate suguteede põletike (BV ja põletikuline prostatiit) seost IVF-protseduuri tulemuslikkusega oli võimalik hinnata 94 paari andmeid kasutades (tabel 8). Paaridel põletiku esinemisel lähtuti mehe LCS-i kriteeriumist: WHO LCS (≥ 1 WBC/ml) piiri esinemisel osutus terveteks 79,6% ja madalama ($\geq 0,2$ WBC/ml) piiri korral 51,0% paaridest.

Paari mõlemal partneril esineva suguteede põletiku ja IVF-protseduuri tulemuslikkuse vahel seoseid ei esinenud. Kuid paaridel, kelle meespartneril WHO standardi järgi esines LCS oli tulemus mõjutatud eelkõige naispartneril BV esinemisest (72,2%) ning madalama LCS piiri ($\geq 0,2$ WBC/ml) korral enamasti (75,6%) meespartneril esinevast põletikust.

5.2.4. Vanus, kehakaal, tervisekäitumine, töökoha riskitegurid ja nende seosed IVF-protseduuri tulemuslikkusega

Vanus

Naisest kuulus enamik (58,0%) nooremasse (25–35 aastased) (tabel 9) ja meestest üle poole (55,0%) vanemasse vanusgruppi (36 ja vanemad) (tabel 10). Vanuse seost IVF-protseduuri tulemuslikkusega hinnati vanusgrupiti. Naiste puhul osutus vanus IVF-protseduuri riskiteguriks. Võrreldes nooremasse vanusgruppi kuuluvate naistega rasestusid vanemad naised oluliselt vähem (OR = 0,24; 95% CI 0,09–0,66; $p = 0,003$). Samuti oli vanemasse vanusgruppi kuuluvate meeste naispartneritel väiksemad šansid rasestuda, kuid tulemus ei olnud statistiliselt oluline. Paaridest enamik (35,0%) kuulusid nooremasse vanusgruppi ja veidi vähem oli vanemaid paare (32,0%) (tabel 11). Vanemate paaride naispartneritel olid raseduse tekkimise šansid, võrreldes nooremate paaridega, oluliselt madalamad (OR = 0,21; 95% CI 0,06–0,74; $p = 0,011$).

Kehakaal ja füüsiline aktiivsus

Kehamassiindeksi (KMI) järgi rasestusid ülekaalulised naised peale IVF-protseduuri oluliselt vähem (OR = 0,08; 95% CI 0,01–0,63; $p = 0,002$) kui normaalkaalulised (tabel 9), samas meeste ülekaalulisuse korral seost ei leitud (tabel 10). Paari mõlemal partneril esinev ülekaal, võrreldes normaalkaaluliste paaridega, osutus IVF-protseduuri õnnestumise riskiteguriks (OR = 0,11; 95% CI 0,01–0,98; $p = 0,025$) (tabel 11).

Füüsiliselt aktiivsetel naistel, meestel ja paaridel olid, võrreldes mitteaktiivsetega, naispartneritel väiksemad šansid raseduse tekkimiseks, kuid antud tulemused olid juhuslikud. Selle taga võib peituda asjaolu, et eelkõige ülekaalulised uuritavad raporteerisid end tegelikust olukorrast aktiivsemateks.

Suitsetamine

Suitsetamise ja IVF-protseduuri tulemuslikkuse vahel seost ei esinenud (tabel 9–11). Kuigi tegemist ei olnud statistiliselt oluliste tulemustega, olid suitsetavatel naistel võrreldes mitesuitsetajatega väiksemad šansid raseduse tekkimiseks. Sarnased tulemused saadi ka suitsetava meespartneri ja suitsetava paari korral ning juhtudel, kui paarist üks partner oli suitsetaja.

Alkoholi tarbimine

Alkoholi tarbivate ja mittetarbivate naiste võrdluses IVF-protseduuri tulemuslikkusega ei olnud võimalik, liialt väikeste gruppide tõttu, šansisuhteid arvutada, kuid erinevusi ei olnud (tabel 9). Meeste alkoholi tarbimise ja nende naispartneritel IVF-protseduuri tulemuslikkuse vahel seost ei esinenud (tabel 10). Paaridest enamik (90,0%) olid alkoholi tarbijad. Võrreldes neid paaridega, kellel üks partner tarbis, oli alkoholi tarbivate paaride naispartneritel madalamad (OR = 0,30; 95% CI 0,04–2,57; $p = 0,272$) šansid raseduse tekkimiseks, mis ei olnud statistiliselt oluline tulemus (tabel 11).

Lisaks võrreldi harvemini (kord kuus või vähem) ja sagedamini (kord nädalas või rohkem) alkoholi tarbijatel IVF-protseduuri tulemuslikkust, kuid nii naiste, meeste kui ka paaride puhul IVF-protseduuri tulemuslikkuse vahel seoseid ei leitud.

Veidi enam (52,9%) kui pooled uuritavad ei tarbinud IVF-protseduuri eelsel nädalal alkoholi. Neil olid, võrreldes uuritavatega kes tarbisid, raseduse tekkimise šansid suuremad (naistel tarbimine OR = 1,89; 95% CI 0,47–3,01; $p = 0,717$ ja meeste tarbimine OR = 1,22; 95% CI 0,48–3,01; $p = 0,687$), kuid tegemist oli juhuslike tulemustega, mis arvatavasti oli tingitud väikesest valimist.

Töölased riskitegurid

Mõlemas soogrupis raporteeriti peamiselt vaimse ülekoormuse (28,0% naised ja 29,0% mehed) ja füüsilise töökoormuse (9,0% naised ja 12,0% mehed) riski. Muu riskitegurina toodi enamasti välja arvutiga töötamine ja pikad tööpäevad. Töö iseloomust tingitud riskiteguritega kokkupuutumise ja IVF-protseduuri tulemuslikkuse vahel seoseid ei olnud, kuid naiste puhul,

kellel esinesid füüsiline koormus või muud põhjused, oli märgata võimalikku seost IVF-protseduuri ebaeduga (tabel 9–11).

Tabel 9. Naiste vanus ja tervisekäitumine ning seosed IVF-protseduuri tulemuslikkusega

Tunnus	Esialgne grupi suurus	Embrüo siirdati	IVF-protseduur ja selle tulemuslikkus			
			IVF- protseduuri õnnestumine		OR (95% CI)	p ¹
			n	%		
Vanus	100	96	29			
25–35	58	55	23	41,8	1	
36+	42	41	6	14,6	0,24 (0,09–0,66)	0,003
KMI	98	94	29	30,9		
≤ 24,9	76	73	28	38,4	1	
≥ 25,0	22	21	1	4,8	0,08 (0,01–0,63)	0,002
Füüsiline aktiivsus	100	96	29	30,2		
ei	36	33	13	44,8	1	
jah	64	63	16	55,2	0,52 (0,21–1,29)	0,119
Suitsetamine	99	95	29	30,5		
ei	60	58	21	36,2	1	
jah	39	37	8	21,6	0,49 (0,12–1,26)	0,100
hetkel jah	7	7	1	14,3	0,29 (0,03–2,61)	0,239
periooditi	4	4	0	0,0	–	0,182
loobunud	28	26	7	26,9	0,65 (0,23–1,80)	0,282
Alkoholi tarbimine	100	96	29			
üldse mitte	6	5	0	0,0	–	0,158
jah	94	91	29	31,9	–	0,158
≤ 2 korda kuus	71	68	21	30,9	1	
≥ 1 kord nädalas	23	23	8	34,8	1,19 (0,44–3,35)	0,459
Töökoha riskitegurid	78	74	19	25,7		
ei	41	40	13	32,5	1	
jah	37	34	6	17,1	0,45 (0,15–1,34)	0,116
keemia	6	5	1	20,0	0,71 (0,07–6,76)	0,500
kiirgus	1	1	0	0,0	–	0,683
hallitus	0	0	0	0,0	–	–
niiskus	1	0	0	0,0	–	–
füüsiline koormus	9	8	0	0,0	–	0,062
vaimne koormus	28	25	5	20,0	0,63 (0,20-1,99)	0,210
muu	11	8	0	0,0	–	0,062

¹ Fisheri täpne test

Tabel 10. Meeste vanus ja tervisekäitumine ning seosed IVF-protseduuri tulemuslikkusega

Tunnus	Esialgne grupi suurus	Embrüo siirdati	IVF-protseduur ja selle tulemuslikkus			
			IVF- protseduuri õnnestumine		OR (95% CI)	p ¹
			n	%		
Vanus	100	96	29	30,2		
25–35	45	44	16	36,4	1	
36+	55	52	13	25,0	0,58 (0,24–1,40)	0,162
KMI	100	96	29	30,2		
≤ 24,9	36	36	11	30,6	1	
≥ 25,0	64	60	18	30,0	0,97 (0,40–2,29)	0,565
Füüsiline aktiivsus	95	91	28	30,8		
ei	29	28	9	32,1	1	
jah	66	63	19	30,2	0,91 (0,35–2,38)	0,518
Suitsetamine	99	95	29	30,5		
ei	37	37	13	35,1	1	
jah	62	58	16	27,5	0,70 (0,29–1,71)	0,149
hetkel jah	22	20	4	20,0	0,46 (0,13–1,67)	0,188
periooditi	8	7	2	28,6	0,74 (0,13–4,35)	0,552
loobunud	32	31	10	32,3	0,88 (0,32–2,42)	0,504
Alkoholi tarbimine	100	96	29	30,2		
üldse mitte	5	5	1	20,0	1	
jah	95	91	28	30,8	1,78 (0,19–16,33)	0,522
≤ 2 korda kuus	47	44	11	25,0	1	
≥ 1 kord nädalas	48	47	17	36,2	1,70 (0,69–4,20)	0,177
Töökoha riskitegurid	74	71	21	29,8		
ei	34	33	10	30,3	1	
jah	40	38	11	28,9	0,94 (0,34–2,60)	0,553
keemia	7	7	2	28,6	0,95 (0,17–5,32)	0,654
kiirgus	1	1	0	0,0	–	0,706
hallitus	2	2	0	0,0	–	0,504
niiskus	4	4	0	0,0	–	0,266
füüsiline koormus	12	12	2	16,7	0,42 (0,08–2,11)	0,306
vaimne koormus	29	27	11	40,7	2,34 (0,82–6,63)	0,284
muu	9	9	1	11,1	0,26 (0,03–2,24)	0,240

¹ Fisheri täpne test

Tabel 11. Uuritavate paaride vanuse ja tervisekäitumise seosed IVF-protseduuri tulemuslikkusega

Tunnus	Esialgne grupi suurus	Embrüo siirdati	IVF-protseduur ja selle tulemuslikkus			
			IVF-protseduuri õnnestumine		OR (95% CI)	p ¹
			n	%		
Vanus	100	96	29			
mõlemad 25–35	35	34	14	41,2	1	
üks partner 36+	32	31	11	35,5	0,79 (0,29–2,14)	0,415
mõlemad 36+	32	31	4	12,9	0,21 (0,06–0,74)	0,011
KMI	98	94	29	30,9		
mõlemad ≤ 24,9	27	27	11	40,7	1	
üks partner ≥ 25,0	56	53	17	32,1	0,69 (0,26–1,79)	0,300
mõlemad ≥ 25,0	15	14	1	7,1	0,11 (0,01–0,98)	0,025
Füüsiline aktiivsus	95	91	28	30,8		
mõlemad ei	18	17	6	35,3	1	
üks partner jah	27	25	9	36,0	1,03 (0,28–3,74)	0,613
mõlemad jah	50	49	13	26,5	0,66 (0,20–2,15)	0,347
Suitsetamine	98	94	29	30,9		
mõlemad ei	25	25	10	40,0	1	
üks partner jah	46	44	14	31,8	0,70 (0,25–1,94)	0,334
mõlemad jah	27	25	5	20,0	0,38 (0,11–1,33)	0,108

¹ Fisheri täpne test

jätkub

Tabel 11. Uuritavate paaride vanuse ja tervisekäitumise seosed IVF-protseduuri tulemuslikkusega
(jätk)

Tunnus	Esialgne grupi suurus	Embrüo siirdati	IVF-protseduur ja selle tulemuslikkus			
			IVF-protseduuri õnnestumine		OR (95% CI)	p ¹
			n	%		
Alkoholi tarbimine	100	96	29	30,2		
mõlemad ei	1	1	0	0,0		
üks partner jah	9	8	1	12,5	0,30 (0,04–2,57)	0,889
mõlemad jah	90	87	28	32,2	1	
mõlemad ≤ 2 korda kuus	40	38	9	23,7	1	
üks partner ≥ 1 kord nädalas	30	29	13	44,8	2,61 (0,92–7,45)	0,059
≥1 kord nädalas	20	20	6	30,0	1,38 (0,41–4,65)	0,412
Töökoha riskitegurid	62	59	15	25,4		
mõlemad ei	18	17	6	35,3	1	
üks partner jah	19	19	4	21,1	0,49 (0,11–2,16)	0,281
mõlemad jah	25	23	5	21,7	0,51 (0,13–2,07)	0,276

¹ Fisheri täpne test

6. ARUTELU

Käesolev magistritöö põhineb 100 viljatu paari andmetel, kelle naispartnerile teostati IVF-protseduur, mille käigus rasestus uuritavatest 30,2%. Antud uuringu järgi avaldasid IVF-protseduuri tulemuslikkusele kõige tugevamat mõju naise vanus ja ülekaalulisus.

Naise vanuse olulist mõju raseduse tekkimisele on leitud ka varasemates uuringutes (22, 65). Vanematel naistel võrreldes noorematega on oluliselt väiksem IVF-protseduuri õnnestumise tõenäosus ning suureneb vajadus täiendava tsükli läbiviimiseks (22, 65). On leitud, et iga lisanduva eluaastaga tsükli õnnestumise tõenäosus väheneb 2% ($p = 0,03$) (65).

Ülekaalulisus on samuti üheks olulisemaks riskiteguriks raseduse tekkimisele (21, 22, 62, 65, 66). Ühes varasemas uuringus leiti, et ülekaalulistel naistel võrreldes normaalkaalulistega vähendab liigne kehakaal IVF-protseduuri edukuse šansse ligi poole võrra ($OR = 0,53$; 95% $CI = 0,32-0,86$; $p = 0,11$) (62). Vaatamata käesoleva uuringu väikesele valimile (372 vs 96) oli antud uuringus ülekaalulistel naistel šanss rasestuda tunduvalt madalam ($OR = 0,08$; 95% $CI 0,01-0,63$; $p = 0,002$).

Uuringus osalenutel kirjeldatud haigused ja probleemid on eelkõige viljatuse põhjused ning näidustused IVF-protseduuri teostamiseks. Naistel oli diagnoositud peamiselt tubaarseid probleeme (52,0%), eelkõige munajuhade osaline või täielik sulgus (27,0%). Naiste emakapoolseid häireid (anomaaliad ja müoomid) on IVF-protseduuri ebaedu põhjustena leidnud teised uuringute läbiviijad (66), kuid käesolevas uuringus antud tegurite puhul seoseid ei esinenud. Metaanalüüs 11 uuringu põhjal on näidanud, et emaka müoomide ($p < 0,001$) ja arenguanomaaliatega ($p < 0,05$) naistel esineb 21,0% vähem elussünde kui tervetel naistel (66).

Meestel oli enim sperma parameetrite kõrvalekaldeid (55,0%) ning enamasti esines mitu probleemi koos (OAT-zoospermia ehk seemnevedeliku kontsentratsiooni, seemnerakkude liikuvuse ja morfoloogia häired). Meespartneri raske spermapatoloogia korral on kehavälise viljastamise meetodina kasutusel ICSI (seemneraku intratsütoplasmaatiline injektsioon, *Intracytoplasmic Sperm Injection*) (18, 60), mida käesolevas uuringus kasutati enamikul (62,0%) juhtudel. Kuid paaridel esinevate haiguste analüüsimisel selgus, et paaridest kellel esines terviseprobleeme vaid ühel partneril oli enamasti (64,9%) tingitud naisepoolsetest probleemidest. Seetõttu võib öelda, et ICSI meetodit kasutatakse ka meespartneril esinevate kergemate spermapatoloogiatega korral.

Uuritavatest enamikule (67,0%) oli varem teostatud IVF-protseduure ning enamjaolt (55,2%) rasestusid naised esimese kolme tsükli järel, mida on leitud ka varasema uuringu käigus (20). Olulist edukust peale neljandat tsüklit on kirjeldatud naistel, kellel eelnevate IVF-protseduuride käigus on tekkinud rasedus, võrdluses naistega, kellel eelnevate IVF-

protseduuride käigus rasedusi ei tekkinud (20). Käesolevas uuringus polnud võimalik seda hinnata puudulike andmete tõttu, kuid eelnevalt kogetud rasedused kirjeldasid sarnast tendentsi ja raseduse tekkimist soodustas paari ühise lapse olemasolu.

Käesolevas uuringus suitsetamine protseduuri edukuse vahel seost ei leitud. Samas metaanalüüs 18 uuringu põhjal, mis hindas IVF-protseduuri tulemuslikkuse ja suitsetamise vahelisi seoseid, kinnitas, et naiste suitsetamine on oluline ebaedu tegur (OR = 0,56; 95% CI 0,43–0,73), kuid meespartneri suitsetamine ei leidunud samuti kinnitust (63).

Eesti elanikkonna suur alkoholi tarbimine eelkõige meeste hulgas peegeldub ka antud uuritavatel: ainult 5,5% kõikidest uuritutest ei tarbi üldse ja 2,0% tarbib alkoholi igapäevaselt (ainult mehed). Alkoholi tarbimine IVF-protseduuri ebaedu tegurina ei leidnud kinnitust, mida on kogenud ka teised sarnase uuringu läbiviijad, enam kui poole suurema valimi korral (221 paari) (64). Positiivseks võib lugeda asjaolu, et sarnaselt varasema uuringuga (64) enamik patsiente piirab või vähendab tunduvalt oma alkoholi tarbimist enne protseduuri läbiviimist.

Keskkonnas leiduvate toksiliste ühendite negatiivset mõju on eelkõige kirjeldatud seoses meeste sperma parameetrite muutustega (21). Kuigi on kirjeldatud negatiivset mõju IVF-protseduuri tulemuslikkusele (21, 22), siis käesolevas uuringus töökoha iseloomust tingituna riskiteguritega kokkupuutumine ei ole seotud IVF-protseduuri ebaeduga. Paraku on taolisi uuringuid vähe ning täpsed mehhanismid teadmata (21, 22). Elanikkonna teadmatust kirjeldas käesolevas uuringus osalenute vähene vastamine töökohal esinevate riskitegurite kohta, samas võib selle taga peituda küsimuse ebatäpne sõnastus ning uuritavate sotsiaalmajanduslik taust.

Antud töö puhul oli üheks tähtsamaks eesmärgiks kirjeldada bakteriaalse vaginoosi ja põletikulise prostatiidi levimust kehavälise viljastamise protseduurile minejatel ja hinnata nende seost IVF-protseduuri tulemuslikkusega. Nugent'i skoori põhjal esines BV 15 naisel aga seost IVF-protseduuri edukuse vahel ei olnud. Tunduvalt suurema (307 patsienti) patsientide hulgaga uuringus, samuti statistiliselt olulist seost ei leitud (23). BV levimus IVF-protseduuril osalenute hulgas (15,0%) osutus keskmiseks tulemuseks võrreldes varasemate uuringutega, kus on kirjeldatud nii 9,5% (23) kui ka 25,6% levimust (24).

Põletikuline prostatiit antud uuringu tulemusena IVF-protseduuri tulemuslikkusega seotud ei ole. Samuti kolmes eelnevalt läbiviidud sarnases uuringus ei leitud seost põletikulise prostatiidi ja IVF-protseduuri tulemuslikkuse vahel (27, 29, 30). Vastupidine hinnang anti mõnevõrra väiksemas (n = 70) uuringus (28), milles leiti, et põletikuline prostatiit on üheks IVF-protseduuri ebaedu põhjuseks, kuid selles oli meeste keskmine LCS tunduvalt kõrgem (2,68 WBC/ml) kui antud uuringus (0,3 WBC/ml). Prostatiidi levimus 7,1% WHO standardi järgi (≥ 1 WBC/ml) oli käesolevas uuringus suhteliselt madal. Eesti viljatutel meestel varem

läbi viidud uuringus esines normozoospermiaiga meestel ($n = 617$) leukotsütoospermia 13,9% ja levinumaks viljatuse riskiteguriks osutus varikotseele (12), kuid käesolevas uuringus esines varikotseelet vaid kolmel mehel.

Paare, kelle mõlemal partneril esines põletik, oli väikese valimi tõttu vähe ning seetõttu ei leidnud suguteede põletiku esinemine IVF-protseduuri ebaedu põhjusena kinnitust. Varasemas magistritöös, milles hinnati seksuaalvahekorra mõju suguteede mikrofloorale viljatutel paaridel, leidis kinnitust, et eelkõige meespartneril esinev põletikuline prostatiit mõjutab naispartneri suguteede mikrofloorat, mis võib olla seotud viljakuse langusega (67).

Antud töös on kirjeldatud mitmeid võimalikke IVF-protseduuri ebaedu tegureid, kuid ei leidnud statistiliselt olulist kinnitust, mille põhjuseks oli tõenäoliselt uuringu peamine puudus – suhteliselt väike valim. Seetõttu oleks edaspidi taoliste uuringute tarvis vajalik tunduvalt suurema uuritavate hulga kaasamine.

Ühe puudusena võib välja tuua ka kasutusel olnud küsimustiku mõne küsimuse ebatäpse sõnastustuse, millest tingituna oli neile vastamise protsent madal ja vastused raskesti analüüsitavad ning seetõttu jäeti need antud analüüsist välja. Küsimus varasemate uuringute olemasolu võimaliku viljatuse suhtes ei andnud siiski teadmist viljatuse kestvuse kohta, mis teadaolevalt avaldab mõningast mõju raseduse tekkimisele (19). Küsimustiku põhjal ei olnud võimalik hinnata ka uuritavate haridustaset ja nende sotsiaalmajanduslikku tausta, mis mõjutavad läbi mitmete mehhanismide üldist tervislikku seisundit ning tervisekäitumist. Positiivsena võib märkida küsimustiku olemasolu nii eesti- kui venekeelsena, mis kõrvaldas vastamisel keeleprobleemi.

Peamiseks tugevaks küljeks oli mõlema partneri kaasamine uuringusse, mida üldises praktikas on töömahukuse ja organisatoorse keerukuse tõttu vähe teostatud. Samuti on antud põhjalik ülevaade IVF-protseduuril osalenud 100 paari tervislikust seisundist kui ka nende tervisekäitumisest.

Käesolevast tööst selgus, et viljatuse ja IVF-protseduuri ebaedu võimalikke põhjusi on mitmeid, mis võivad olla tingitud nii naise- ja/või mehepoolsetest teguritest. Probleem vajab edasist uurimist peamiselt seetõttu, et Eesti demograafilise situatsiooni juures on oluline iga lisasünd.

Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmetel (31) on viimastel aastatel (2008–2011) sündinud ligi 300 IVF-last aastas, mis on olnud pideva tõusu tendentsiga ning arvestatav suurus Eesti jaoks ja seega on viljatus oluline rahvatervishoiu probleem. Allvee andmetel (68) võib Eestis olla tegemist IVF sündide alaregistreerimisega ning tõenäoliselt tegelik IVF-lastade osakaal sündidest on tunduvalt suurem.

7. JÄRELDUSED

1. Kehavälise viljastamise protseduurile minejatel on bakteriaalse vaginoosi ja põletikulise prostatiidi levimus WHO standardi järgi (≥ 1 miljoni leukotsüüdi ml sperma kohta) võrreldes varemleitud tulemustega keskmisel tasemel.
2. Suguteede põletik (bakteriaalne vaginoos naisel, põletikuline prostatiit mehel) ei ole seotud IVF-protseduuri tulemuslikkusega.
3. Iga järgneva protseduuri tulemuslikkus kahaneb seoses naise vanuse kasvuga. Meeste tegurid – varasemad eostamised ja laste (sh ühiste laste) olemasolu – soodustavad IVF-protseduuri tulemuslikkust.
4. IVF-protseduuri ebaedu ei ole seotud terviseprobleemide, suitsetamise, alkoholi tarbimise ning töökohal esinevate riskiteguritega, kuid on oluliselt seotud naise vanuse ja ülekaalulisusega.

8. KASUTATUD KIRJANDUS

1. Salumets A, Karits P, Tiido T, Saarma I. Embrüoselektsiooni uued võimalused – embrüodiagnostika. *Eesti Arst* 2003;82:188–91.
2. Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2012;27:2571–84.
3. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991;29:297–301.
4. World Health Organization, eds. Laboratory manual for examination of human semen and sperm–cervical mucus interaction. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 1999.
5. Boivin J, Bunting L, Collins JA, et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007;22:1506–12.
6. Haller-Kikkatalo K, Sarapik A, Salumets A, et al. Autoimmuunsus ja naise viljatus I. Soodumus autoimmuunsete reaktsioonide tekkeks. *Eesti Arst* 2009;88:14–9.
7. Kalinina A, Matt K. Autoantikehade osa naise viljatuse tekkes. *Eesti Arst* 2003;82:172–6.
8. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod* 2008;23:538–42.
9. Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, et al. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:861–73.
10. Wilson JD, Ralph SG, Rutherford AJ. Rates of bacterial vaginosis in women undergoing in vitro fertilisation for different types of infertility. *BJOG* 2002;109:714–7.
11. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:271–85.
12. Punab M, Korrovits P, Peetsalu A. Meeste viljakust mõjutavad haigused. *Eesti Arst* 2003;82:181–7.
13. Brotman RM. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective. *J Clin Invest* 2011;121:4610–7.
14. Salah RM, Allam AM, Magdy AM, et al. Bacterial vaginosis and infertility: cause or association? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;167:59–63.
15. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, et al. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(suppl 1):85–90.
16. Gdoura R, Kchaou W, Znazen A, et al. Screening for bacterial pathogens in semen samples from infertile men with and without leukocytospermia. *Andrologia* 2008;40:209–18.
17. Lackner J, Schatzl G, Horvath S, et al. Value of counting white blood cells (WBC) in semen samples to predict the presence of bacteria. *Eur Urol* 2006;49:148–53.

18. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril* 2009;92:1520–4.
19. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, et al. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:577–89.
20. Haas J, Lerner-Geva L, Yerushalmi GM, et al. Previous abortion is a positive predictor for ongoing pregnancy in the next cycle in women with repeated IVF failures. *Reprod Biomed Online* 2012;25:339–44.
21. Anderson K, Nisenblat V, Norman R. Lifestyle factors in people seeking infertility treatment - A review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010;50:8–20.
22. Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Hum Reprod Update* 2007;13:209–23.
23. Mangot-Bertrand J, Fenollar F, Bretelle F, et al. Molecular diagnosis of bacterial vaginosis: impact on IVF outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:535–41.
24. Liversedge NH, Turner A, Horner PJ, et al. The influence of bacterial vaginosis on in-vitro fertilization and embryo implantation during assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 1999;14:2411–5.
25. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ* 1999;319:220–3.
26. Eckert LO, Moore DE, Patton DL, et al. Relationship of vaginal bacteria and inflammation with conception and early pregnancy loss following in-vitro fertilization. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003;11:11–7.
27. Cavagna M, Oliveira JB, Petersen CG, et al. The influence of leukocytospermia on the outcomes of assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:44.
28. Yilmaz S, Koyuturk M, Kilic G, et al. Effects of leucocytospermia on semen parameters and outcomes of intracytoplasmic sperm injection. *Int J Androl* 2005;28:337–42.
29. Lackner JE, Mark I, Sator K, et al. Effect of leukocytospermia on fertilization and pregnancy rates of artificial reproductive technologies. *Fertil Steril* 2008;90:869–71.
30. Barraud-Lange V, Pont JC, Ziyyat A, et al. Seminal leukocytes are Good Samaritans for spermatozoa. *Fertil Steril* 2011;96:1315–9.
31. Allvee K, Karro H. Eesti Meditsiiniline Sünniregister 1992–2011. Eesti Abordiregister 1996–2011. Kogumik. Tallinn: Puffet Invest OÜ; 2012.
32. Kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seadus, 11.06.1997. RT I 1997, 51, 824.
33. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012;9:e1001356.

34. Part K, Laanpere M, Rahu M, et al. Eesti naiste tervis: seksuaal- ja reproduktiivtervis, tervisekäitumine, hoiakud ja tervishoiuteenuste kasutamine. Uurimisaruanne. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus 2007.
35. Punab M, Poolamets O, Korrovits P, et al. Varikotseele ja teiste mehe suguelundeid mõjutavate haiguste levimus ning mõju munandi mahule. Eesti Arst 2003;82:80–4.
36. Ray A, Shah A, Gudi A, et al. Unexplained infertility: an update and review of practice. Reprod Biomed Online 2012;24:591–602.
37. Haller-Kikkatalo K, Salumets A, Uibo R. Review on autoimmune reactions in female infertility: antibodies to follicle stimulating hormone. Clin Dev Immunol 2012;2012:762541.
38. Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, et al. Genital tract infections and infertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;140:3–11.
39. The ESHRE Capri Workshop Group. (2002) Physiopathological determinants of human infertility. Hum Reprod Update 2002;8:435–47.
40. Mendez-Figueroa H, Anderson B. Vaginal innate immunity: alteration during pregnancy and its impact on pregnancy outcomes. Expert Review of Obstet Gynecol 2011;6:629–641.
41. Weissenbacher T, Walter C, Mylonas I, et al. Interleukin-6, interleukin-10 and interleukin-12 in vaginal fluid from women with bacterial vaginosis. Arch Gynecol Obstet 2010;281:77–80.
42. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, et al. Endometriosis and infertility. J Assist Reprod Genet 2010;27:441–7.
43. Zeighami H, Peerayeh SN, Yazdi RS, et al. Prevalence of Ureaplasma urealyticum and Ureaplasma parvum in semen of infertile and healthy men. Int J STD AIDS 2009;20:387–90.
44. Davis NF, McGuire BB, Mahon JA, et al. The increasing incidence of mumps orchitis: a comprehensive review. BJU Int 2010;105:1060–5.
45. Engeler D, Baranowski A, Elneil S, et al. European Association of Urology. Guidelines on chronic pelvic pain. 2012:132.
46. Kermes K, Punab M, Loivukene K, et al. Anaerobic seminal fluid micro-flora in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome patients. Anaerobe 2003;9:117–23.
47. Punab M, Lõivukene K, Kermes K, et al. The limit of leucocytospermia from the microbiological viewpoint. Andrologia 2003;35:271–8.
48. Korrovits P, Punab M, Türk S, et al. Seminal microflora in asymptomatic inflammatory (NIH IV category) prostatitis. Eur Urol 2006 Dec;50:1338–46.
49. Weidner W, Wagenlehner FM, Marconi M, et al. Acute bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: andrological implications. Andrologia 2008;40:105–12.
50. Moretti E, Capitani S, Figura N, et al. The presence of bacteria species in semen and sperm quality. J Assist Reprod Genet 2009;26:47–56.
51. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility-a clinical perspective. Hum Reprod Update 2008;14:243–58.

52. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol* 2012;62:324–32.
53. Lissitsina J, Mikelsaar R, Punab M. Kromosoomianomaaliad ja kromosoomivariandid infertiilsetel meest. *Eesti Arst* 2006;85:84–90.
54. Harris ID, Fronczak C, Roth L, et al. Fertility and the aging male. *Rev Urol* 2011;13:e184–90.
55. Li Y, Lin H, Li Y, et al. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril* 2011;95:116–23.
56. Ausmees K, Mandar R, Korrovits P, et al. Reproductive function in middle-aged males: healthy men versus male partners of infertile couples. *Andrologia* (in press).
57. Ausmees K, Korrovits P, Timberg G, et al. Semen quality and associated reproductive indicators in middle-aged males: the role of non-malignant prostate conditions and genital tract inflammation. *World Journal of Urology* (in press).
58. Cabler S, Agarwal A, Flint M, et al. Obesity: modern man's fertility nemesis. *Asian J Androl* 2010;12:480–9.
59. Biggers JD. IVF and embryo transfer: historical origin and development. *Reprod Biomed Online* 2012;25:118–27.
60. Tournaye H. Male factor infertility and ART. *Asian J Androl* 2012;14:103–8.
61. Tervise Arengu Instituut, tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas
<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/dialog/statfile2.asp>.
62. Nichols JE, Crane MM, Higdon HL, et al. Extremes of body mass index reduce in vitro fertilization pregnancy rates. *Fertil Steril* 2003;79:645–7.
63. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, et al. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:31–44.
64. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 2003;79:330–9.
65. Lintsen AM, Pasker-de Jong PC, de Boer EJ, et al. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Hum Reprod* 2005;20:1867–75.
66. Penzias AS. Recurrent IVF failure: other factors. *Fertil Steril* 2012;97:1033–8.
67. Borovkova N. Seksuaalvahekorra mõju suguteede mikrofloorale viljatutel paaridel [magistritöö]. Tartu: Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituut; 2010.
68. Allvee K. IVF-lapsed Eestis: kohordi kirjeldus ja esimese eluaasta suremus [magistritöö]. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2012.

SUMMARY

Reasons for *in vitro* fertilisation (IVF) failure: reproductive tract infections, general state of health and health behaviour of both partners

This master's thesis studied a number of couples ($n = 100$) undergoing the *in vitro* fertilisation (IVF) procedure. The IVF procedure is rather common and has been available in Estonia since the beginning of 1990's (1), however, its effectiveness is low – approximately 30% (2). The aim of the thesis was to describe the state of health and health behaviour of both partners, previous IVF procedures and pregnancies as well as the occurrence of reproductive tract infections (bacterial vaginosis (BV) in women and prostatitis in men) in order to estimate the impact of those factors on the effectiveness of the IVF procedure.

Data about previous IVF procedures and clinical diagnoses were obtained from the physicians and through a questionnaire that focused on health behaviour and information related to previous pregnancies. The diagnosis of BV was based on the *Nugent scoring* system (3), using Gram stained slides of vaginal samples. Inflammatory prostatitis was diagnosed by determining the level of leukocytes in seminal fluid (leukocytospermia – LCS). The effect of various factors on the IVF procedure was assessed using the logistic regression model, the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated. For significance probability (p ; p -value) calculation Fisher exact test and Mann-Whitney U-test was used. Statistical significance was assumed at $p < 0.05$.

Among the study cohort the rate of success of the IVF procedure was 30.2%. This study showed that the failure of the IVF procedure was not related to health problems and lifestyle factors, but is significantly associated with a woman's age (OR = 0.24, 95% CI 0.09–0.66, $p = 0.003$) and excess body weight (OR = 0.08, 95% CI 0.01–0.63, $p = 0.002$). Previous IVF procedures are not related to any of the following procedure, but is influenced ($p = 0.005$) by woman's age. Male factors – previous conceptions (OR = 2.87, 95% CI 1.08–7.63, $p = 0.025$) and the presence of children (OR = 2.93, 95% CI 1.19–7.22, $p = 0.016$) increased the likelihood of success of the IVF procedure. Prevalence of bacterial vaginosis was 15.0% and that of prostatitis 7.1%, according to the World Health Organization (WHO) standard (≥ 1 million leukocytes in 1 ml of seminal fluid) while 36.7% applying a lower threshold value (≥ 0.2 WBC/ml). Reproductive tract infection (bacterial vaginosis in women and prostatitis in men) did not significantly compromise the effectiveness of the IVF procedure.

In summary, this thesis helped to identify mainly those reasons for IVF failure which can be avoided, and explained the challenges of the procedure. There are many possible reasons

for the failure of an IVF procedure as well as infertility. The success and failure could depend on several factors related to the female or male partner or both, the most important being woman's age and excess body weight.

TÄNUAVALDUS

Täna oma juhendajat Reet Mändar'it magistritöö juhendamise, igakülgse abi ja toetuse ning võimaluse eest selles projektis osaleda.

Täna dr. Paul Korrovits'i ja Nova Vita Kliiniku kollektiivi paaride leidmise, uuringusse kaasamise ning vajaliku materjali kogumise eest.

Täna TÜ tervishoiu instituudi õppejõude asjatundlike kommentaaride ja tähelepanekute eest.

Täna oma kolleege TÜ mikrobioloogia instituudist ja õpingukaaslast toetava keskkonna eest.

Täna oma perekonda ja lähedasi mõistva suhtumise ja toetuse eest.

Uuring toimus Eesti Haridus- ja Teadusministeeriumi (sihtfinantseeritav teema SF0180132s08) ja Reproduktiivmeditsiini TAK (grant nr. EU 30200) toel.

CURRICULUM VITAE

I. Üldandmed

1. Ees- ja perekonnanimi: Eleri Lapp
2. Sünniaeg: 13. juuni 1985
3. E-post: elerilapp@gmail.com
4. Haridus: 2011–...Tartu Ülikool, arstiteaduskond, rahvatervishoiu magistriõpe
2004–2008 Tartu Tervishoiu Kõrgkool, bakalaureuseõpe, bioanalüütiku õppekava
1992–2004 Kilingi-Nõmme Gümnaasium, keskkharidus
5. Praegune töökoht, amet: 2010–... Reproduktiivmeditsiini TAK AS, teadur
2010–... Tartu Ülikool, mikrobioloogia instituut, laborant
6. Teenistuskäik: 2008–2010 SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla diagnostikakliinik, kliinilise immunoloogia osakond, bioanalüütik
7. Keelteoskus: eesti keel – emakeel
inglise keel – kesktase

II. Teaduslik ja arendustegevus

1. Peamised uurimisvaldkonnad
Mehe ja naise genitaaltrakti mikrofloora kirjeldamine normaalse, mikroökoloogiliste häirete (meestel krooniline prostatiit ja naistel bakteriaalne vaginosis) ja viljatuse korral.
2. Publitseeritud konverentsiettekanded:
 - 1) Lapp E, Ahelik A, Hütt P, Smidt I, Oopkaup H, Štšepetova J and Mändar, R. (2013). Functional properties of vaginal lactobacilli strains are highly variable. 35th European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID); Berlin, Germany; 27–30.04.2013.

- 2) Lapp E, Ahelik A, Smidt I, Borovkova N, Oopkaup H, Štšepetova J, Oolep S and Mändar R. (2012) Production of hydrogen peroxide and lactic acid by vaginal lactobacilli. 1st Congress of Baltic Microbiologists; Riga, Latvia; 1–3.11.2012.
- 3) Lapp E, Borovkova N, Oopkaup H, Štšepetova J, Ahelik A, Oolep S, and Mändar R. (2012). Tupe laktobatsillide vesinikperoksiidi tootmine sõltub liigist ja uuritavate grupist. Tartu Ülikooli Arstiteaduskonna teaduskonverents; Tartu, Eesti; 11.10.2012.
- 4) Lapp E, Borovkova N, Oopkaup H, Štšepetova J, Ahelik A, Oolep S, and Mändar R. (2012). Hydrogen peroxide production by vaginal lactobacilli depends on species and study group. 35th International Congress of the Society for Microbial Ecology and Disease (SOMED); Valencia, Spain; 15–17.05.2012.

III. Erialane enesetäiendus

1. 35th European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID); Berlin, Germany; 27–30.04.2013.
2. 1st Congress of Baltic Microbiologists; Riga, Latvia; 1–3.11.2012.
3. Tartu Ülikooli Arstiteaduskonna teaduskonverents; Tartu, Eesti; 11.10.2012.
4. 35th International Congress of the Society for Microbial Ecology and Disease (SOMED); Valencia, Spain; 15–17.05.2012.

Kuupäev: 16.04.2013

LISAD

Lisa 1.

Uuritava teadliku nõusoleku vorm

Uuringu nimetus:

Inimese reproduktiivtervise mikroökoloogiliste aspektide teadusuuring (Inimese viljakusfunktsiooni seisukohalt oluliste mikroobikoosluste uuring)

Mind,, on informeeritud ülalmainitud uuringust ja ma olen

teadlik läbiviidava uurimistöö eesmärgist, uuringu metoodikast ja uuringuga seotud võimalikest kahjuohtudest ja kinnitan oma nõusolekut selles osalemiseks allkirjaga.

Tean, et uuringute käigus tekkivate küsimuste ja võimalike tervisehäirete kohta saan mulle vajalikku täiendavat informatsiooni uuringu teostajalt:

Paul Korrovits

amet: arst

töökoht: SA Tartu Ülikooli Kliinikum, Androloogiakeskus / Reproduktiivmeditsiini TAK

aadress: Puusepa 1A, 50406 Tartu / Tiigi 61b, 50410 Tartu

e-post: Paul.Korrovits@kliinikum.ee

telefon: 731 8206

Uuritava või patsiendi informeerimise ja teadliku nõusoleku leht vormistatakse 2 eksemplaris, millest üks jääb uuritavale ja teine uurijale.

Uuritava allkiri.....

Kuupäev, kuu, aasta

Uuritavale informatsiooni andnud isiku nimi:

Uuritavale informatsiooni andnud isiku allkiri:

Kuupäev, kuu, aasta

Inimese reproduktiivtervise mikroökoloogiliste aspektide teadusuuring

Küsimustik naispartnerile

1. Üldandmed

- Sünniaeg: _____
- Kehakaal: _____ kg
- Pikkus: _____ cm

2. Üldine tervis ja eluviisid

- Esimene menstruatsioon _____ aasta vanuselt
- Kas Teie menstruatsioonitsükkel on viimase 6 kuu jooksul olnud regulaarne?
 - 1 Jah
 - 2 Ei
- Kas tsükli pikkus on 21-35 päeva?
 - 1 Jah
 - 2 Ei
- Viimane menstruatsioon (*kuupäev*) _____
- Kas olete viimase 2 kuu jooksul kasutanud püsivalt mingeid ravimeid?
 - 1 Ei
 - 2 Jah (*milliseid?*) _____
- Kas Te kasutate igapäevases intiimhügieenis mõnda loetletud vahendit?
 - 1 Tupeloputus
 - 2 Tupesisesed käsimüügivahendid (geelid, kreemid, küünlad vms)
 - 3 Antibakteriaalne seep
 - 4 Tampoonid
 - 5 Ei kasuta
 - 6 Muu, palun täpsustage: _____
- Kas olete suitsetaja?
 - 1 Ei ole kunagi suitsetanud
 - 2 Ei suitseta hetkel, kuid varem suitsetanud kokku _____ aastat
 - 3 Suitsetamisest loobumise aasta _____
 - 4 Suitsetan periooditi
 - 5 Suitsetan käesoleval hetke, päevas kokku _____ sigaretti vm tubakatoodet
- Kui sageli tarvitate alkohoolseid jooke?
 - 1 Üldse mitte
 - 2 Kord aastas või veel harvem
 - 3 3-4 korda aastas
 - 4 Kord kahe kuu tagant
 - 5 Kord kuus
 - 6 Paar korda kuus

- 7 Kord nädalas
- 8 Paar korda nädalas
- 9 Iga päev
- 10 Ei soovi vastata

- Kui suures koguses tarvitasite järgnevaid alkohoolseid jooke viimase 7 päeva jooksul? (*palun märkige 0, kui ei tarvitanud üldse*):

- 1 Kerge alkoholi segu toonikuga, siider ____ liitrit
- 2 Lahja õlu ____ liitrit (1 pudel = 0,5 liitrit)
- 3 Keskmise kangusega õlu ____ liitrit
- 4 Vein ____ liitrit (1 klaas = 100 ml)
- 5 Kange alkohol ____ ml (1 pits = 4cl = 40ml)
- 6 Muu, mis? (*palun lisage tarvitatud kogus*): _____

- Kui puutute tööalaselt kokku võimalike riskifaktoritega, siis palun kirjeldage (kemikaalid, radioaktiivsus, hallitus, niiskus, füüsiline või vaimne ülekoormus): _____

- Kas harrastate praegu mingeid spordialasid (*vajadusel mitu valikut*):

- 1 Ei tegele spordiga
- 2 Jooksmine/kõndimine ____ korda nädalas
- 3 Jalgrattasõit ____ korda nädalas
- 4 Ujumine, vesiaeroobika ____ korda nädalas
- 5 Aeroobika, võimlemine ____ korda nädalas
- 6 Suusatamine ____ korda nädalas
- 7 Rulluisutamine ____ korda nädalas
- 8 Pallimängud ____ korda nädalas
- 9 Jooga, pilates ____ korda nädalas
- 10 Tantsimine ____ korda nädalas
- 11 Käin jõusaalis või treenin kodusel trenažööril ____ korda nädalas
- 12 Muu (*mis?*) _____, ____ korda nädalas

3. Rasedused ja sünnitused

- Kas te olete olnud rase?

1 Jah

2a Ei, viljatuse tõttu

2b Ei, muul põhjusel (*võimalusel palun täpsustage*) _____

- Mitu korda olete olnud rase? _____ korda

- Palun märkige, millega need rasedused lõppesid:

	<i>Mitu</i>	<i>Millistel aastatel</i>
1 Raseduse iseeneslik katkemine		
2 Emakaväline rasedus		
3 Raseduse katkestamine (abort)		
4 Sünnitus		

4. Seksuaal- ja reproduktiivtervis

- Kui olete abielus või vabaabielus, siis kui kaua on Teie **praegune** kooselu kestnud (arvestage ka abielueelset kooseluperioodi)? _____ aastat ja _____ kuud

- Milliseid rasestumisvastaseid meetodeid olete tarvitanud viimase 2 kuu jooksul (*võite valida mitu vastust*)?

- 1 Ei kasuta rasestumisvastast meetodit, kuna soovin rasestuda
- 2 Rasestumisvastased tabletid (ehk pillid)
- 3 Rasestumisvastased plaastrid
- 4 Tuperõngas ehk NuvaRing
- 5 Emakasisene vahend (ehk spiraal)
- 6 Kondoom
- 7 Spermitsiid (ehk spermatooside hävitavad tupekuulid ja –kreemid)
- 8 Pessaar
- 9 Nahaalused implantaadid
- 10 Steriliseerimine, mehe või naise (*palun täpsustage joon alla*)
- 11 Kalendermeetod (ehk ohtlike päevade arvestamine)
- 12 Katkestatud suguühe (ehk mees ei lase spermat tuppe)
- 13 Tupeloputus pärast suguühet (*millega?*) _____
- 14 Vahekorrajärgsed tabletid (ehk SOS-pillid, nt Postinor)
- 15 Mingi muu meetod (*palun täpsustage*) _____

- Kas Teil on olnud elus perioode, mil Te olete üritanud rasestuda, kuid see pole regulaarse seksuaalelu korral õnnestunud ühe aasta jooksul?

- 1 Ei
- 2 Jah, viimase aasta jooksul
- 3 Jah, kunagi varem

- Kas Teid on uuritud ja/või ravitud võimaliku viljatuse suhtes?

- 1 Ei
- 2 Jah, viimati aastal _____

- Millist viljatuse ravi olete saanud? (*palun vastake igale küsimusele, märkides vastavatesse lahtritesse ristid*)

	<i>jah</i>	<i>ei</i>
1 Hormoonravi		
2 Inseminatsioon (IUI) ehk mehe sperma viimine emakasse		
3 Katseklaasiviljastamine (IVF)		
4 Mikroinjeksioon (ICSI) ehk spermatooside viimine munarakku		
5 Külmutatud embrüote siirdamine (FET)		
6 Muu (sh alternatiivravi) _____		

- Kas Teil on olnud viimase kuu jooksul oraal- ehk suuseksi kogemusi praeguse püsipartneriga?

- 1 Jah, mees naisele
- 2 Jah, naine mehele
- 3 Ei

- Kas Teil on olnud viimase kuue kuu jooksul anal- ehk pärakuseksi kogemusi praeguse püsipartneriga?

- 1 Jah
- 2 Ei

- Kui sageli olete olnud suguühites viimase 30 päeva jooksul?

- 1 Iga päev või sagedamini
- 2 5-6 korda nädalas
- 3 3-4 korda nädalas

- 4 1-2 korda nädalas
- 5 1 kord nädalas
- 6 2-3 korda kuus
- 7 Üks kord kuus
- 8 Mul ei ole olnud suguühet viimase 30 päeva jooksul

- Kui sageli olete tundnud suguühete ajal või sellele järgnevalt valu või ebamugavustunnet suguelundite piirkonnas (tupe sissekäik, tupp, alakõht)?

- 1 Mitte kunagi
- 2 Väga harva / üksikutel kordadel
- 3 Vähem kui pooltel kordadel
- 4 Umbes pooltel kordadel
- 5 Rohkem kui pooltel kordadel
- 6 Pääaegu alati või alati
- 7 Ma pole saanud suguühetes olla valu tõttu / hirmu tõttu valu ees
- 8 Mul ei ole olnud suguühet

- Kas Teil on viimase 3 kuu jooksul esinenud järgmisi suguteede haigusi (*palun vastake igale küsimusele, märkides vastavatesse lahtritesse ristid*)?

	<i>jah</i>	<i>ei</i>	<i>ei tea</i>
1 Suguelundite herpes			
2 Kondüloomid / papilloomiviirus (HPV)			
3 Klamüdioos			
4 Gonorröa ehk tripper			
5 Süüfilis			
6 HIV / AIDS			
7 Trihhomonoos			
8 Bakteriaalne vaginosis			
9 Tupe seenpõletik (kandidoos)			
10 Mükoplasmoos või ureaplasmoos			
11 Muu suguteede haigus (<i>milline?</i>)			

- Kas olete mõne eelmainitud haiguse tõttu saanud **viimase 3 kuu jooksul** ravi?

- 1 Ei
- 2 Jah, palun täpsustage _____

- Kas teil on olnud günekoloogilisi operatsioone?

- 1 Jah, palun täpsustage _____
- 2 Ei

TÄNAME!

Lisa 3.

M

Uuritava kood: _____

Kuupäev: _____

Inimese reproduktiivtervise mikroökoloogiliste aspektide teadusuuring

Küsimustik meespartnerile

1. Üldandmed

- Sünniaeg: _____
- Kehakaal: _____ kg
- Pikkus: _____ cm

2. Üldine tervis ja eluviisid

- Kas olete viimase 2 kuu jooksul kasutanud püsivalt mingeid ravimeid?
 - 1 Ei
 - 2 Jah, palun täpsustage _____
- Kas Te kasutate igapäevases intiimhügieenis mõnda loetletud vahendit (*vajadusel mitu valikut*)?
 - 1 Intiimpesuvahend
 - 2 Tavaline pesuseep
 - 3 Antibakteriaalne seep
 - 4 Sugutipea pesemiseks kasutan ainult sooja/leiget vett
 - 5 Muu, palun täpsustage: _____
- Kas olete suitsetaja?
 - 1 Ei ole kunagi suitsetanud
 - 2 Ei suitseta hetkel, kuid varem suitsetanud kokku _____ aastat
 - 3 Suitsetamisest loobumise aasta _____
 - 4 Suitsetan periooditi
 - 5 Suitsetan käesoleval hetke, päevas kokku _____ sigaretti vm tubakatoodet
- Kui sageli tarvitate alkohoolseid jooke?
 - 1 Üldse mitte
 - 2 Kord aastas või veel harvem
 - 3 3-4 korda aastas
 - 4 Kord kahe kuu tagant
 - 5 Kord kuus
 - 6 Paar korda kuus
 - 7 Kord nädalas
 - 8 Paar korda nädalas
 - 9 Iga päev
 - 10 Ei soovi vastata

- Kui suures koguses tarvitasite järgnevaid alkohoolseid jooke viimase 7 päeva jooksul? (*palun märkige 0, kui ei tarvitanud üldse*):
 - 1 Kerge alkoholi segu toonikuga, siider ____ liitrit
 - 2 Lahja õlu ____ liitrit (*1 pudel = 0,5 liitrit*)
 - 3 Keskmise kangusega õlu ____ liitrit
 - 4 Vein ____ liitrit (*1 klaas = 100 ml*)
 - 5 Kange alkohol ____ ml (*1 pits = 4cl = 40ml*)
 - 6 Muu, mis? (*palun lisage tarvitatud kogus*): _____

- Kui puutute tööalaselt kokku võimalike riskifaktoritega, siis palun kirjeldage (kemikaalid, radioaktiivsus, hallitus, niiskus, füüsiline või vaimne ülekoormus)

- Kas harrastate praegu mingeid spordialasid (*vajadusel mitu valikut*):
 - 1 Ei tegele spordiga
 - 2 Jooksmine/kõndimine ____ korda nädalas
 - 3 Jalgrattasõit ____ korda nädalas
 - 4 Ujumine, vesiaeroobika ____ korda nädalas
 - 5 Aeroobika, võimlemine ____ korda nädalas
 - 6 Suusatamine ____ korda nädalas
 - 7 Rulluisutamine ____ korda nädalas
 - 8 Pallimängud ____ korda nädalas
 - 9 Jooga, pilates ____ korda nädalas
 - 10 Tantsimine ____ korda nädalas
 - 11 Käin jõusaalis või treenin kodusel trenažööril ____ korda nädalas
 - 12 Muu (mis?) _____, ____ korda nädalas

3. Seksuaal- ja reproduktiivtervis

- Kui olete abielus või vabaabielus, siis kui kaua on Teie **praegune** kooselu kestnud (arvestage ka abielueelset kooseluperioodi)? ____ aastat ja ____ kuud

- Kas teil on praeguse partneriga ühiseid lapsi, katkenud või omal soovil katkestatud rasedusi (aborte)?
 - 1 Ei
 - 2 Jah, palun täpsustage (lapse/laste vanus ja sugu või katkemise/abordi aasta):

- Kas teil on varasemate partneritega ühiseid lapsi, katkenud või omal soovil katkestatud rasedusi (aborte)?
 - 1 Ei
 - 2 Jah, palun täpsustage (lapse/laste vanus ja sugu või katkemise/abordi aasta):

- Kas Teil on olnud elus perioode, mil Te olete partneriga soovinud last, kuid see pole regulaarse seksuaalelu korral õnnestunud ühe aasta jooksul?
 - 1 Ei
 - 2 Jah, viimase aasta jooksul
 - 3 Jah, kunagi varem

- Kas Teid on uuritud ja/või ravitud võimaliku viljatuse suhtes?
 - 1 Ei
 - 2 Jah, viimati aastal _____

- Kas Teil on olnud viimase kuu jooksul oraal- ehk suuseksi kogemusi praeguse püsipartneriga?
 - 1 Jah, mees naisele
 - 2 Jah, naine mehele
 - 3 Ei

- Kas Teil on olnud viimase kuue kuu jooksul anal- ehk pärakuseksi kogemusi praeguse püsipartneriga?
 - 1 Jah
 - 2 Ei

- Kui sageli olete olnud suguühtes viimase 30 päeva jooksul?
 - 1 Iga päev või sagedamini
 - 2 5-6 korda nädalas
 - 3 3-4 korda nädalas
 - 4 1-2 korda nädalas
 - 5 1 kord nädalas
 - 6 2-3 korda kuus
 - 7 Üks kord kuus
 - 8 Mul ei ole olnud suguühet viimase 30 päeva jooksul

- Kas teil esineb või on varem esinenud järgmiseid urineerimishäireid? *(Vajadusel märkige mitu vastusevarianti)*
 - 1 Mul ei ole olnud urineerimise vaevusi
 - 2 Sage urineerimine (vähem kui 2-tunnise vahega)
 - 3 Pakiline urineerimisvajadus
 - 4 Nõrk juga
 - 5 Põis ei tühjene kusemisel täielikult
 - 6 Valu/kipitus/ebamugavus urineerimisel
 - 7 Veri uriinis
 - 8 Järetilkumine peale kusemist
 - 9 Kusemise alustamine on raskenenud
 - 10 Öösel peab kusel käima
 - 11 Muu, täpsustage _____

- Kas teil esineb või on varem esinenud valu/ebamugavustunnet järgmistes kehapiirkondades? *(Vajadusel märkige mitu vastusevarianti)*
 - 1 Ei ole üldse valu / ebamugavustunnet
 - 2 Munandite piirkonnas
 - 3 Niuetes, kubemes
 - 4 Häbemeluu taga või alakõhus
 - 5 Peenises
 - 6 Lahklihas (munandite ja pärasoole vahel)
 - 7 Ristluude piirkonnas, alaseljas
 - 8 Üldine ebamäärane tunne alakehas
 - 9 Mujal / kus? _____

- Millal olete neid vaevuseid tundnud?
 - 1 Tunnen neid praegu
 - 2 On olnud viimase aasta jooksul
 - 3 On olnud kunagi varem

- Kas Teil on viimase 3 kuu jooksul esinenud järgmisi suguteede haigusi (*palun vastake igale küsimusele, märkides vastavatesse lahtritesse ristid*)?

	<i>jah</i>	<i>ei</i>	<i>ei tea</i>
1 Suguelundite herpes			
2 Kondüloomid / papilloomiviirus (HPV)			
3 Klamüdiis			
4 Gonorröa ehk tripper			
5 Süüfilis			
6 HIV / AIDS			
7 Trihhomonoos			
8 Eesnaha- või sugutipea põletik (sügelus, punetus või lööve)			
9 Mükoplasmoos või ureaplasmoos			
10 Prostatiiit ehk eesnäärmepõletik			
11 Muu suguteede haigus _____			

- Kas olete mõne eelmainitud haiguse tõttu saanud viimase 3 kuu jooksul ravi?

1 Ei

2 Jah, palun täpsustage _____

- Kas teil on olnud suguelundite piirkonna operatsioone?

1 Jah, palun täpsustage _____

2 Ei

TÄNAME!

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina

Eleri Lapp
(*autori nimi*)

(sünnikuupäev: 13.06.1985)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose
Kehavälise viljastamise ebaedu põhjused: suguteede põletikud, tervislik seisund ja
tervisekäitumine mõlemal partneril,
(*lõputöö pealkiri*)

mille juhendaja on

Reet Mändar,
(*juhendaja nimi*)

- 1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
- 1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 28.05.2013 (*kuupäev*)